



Grado en ODONTOLOGÍA

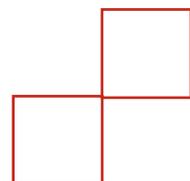
Trabajo Fin de Grado

Curso 2021-22

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DE LAS INTERLEUCINAS EN LA APARICIÓN DE PERIODONTITIS AGRESIVA: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

**Presentado por: Lucas Fillatreau
Tutor: Lara Milián Medina**

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



INDICE

Table des matières

SIMBOLOS Y SIGLAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
PALABRAS CLAVES	7
I. INTRODUCCIÓN	8
1. DESCRIPCIÓN DEL PERIODONTO	8
1.1. Encía	8
1.2. Ligamento periodontal	9
1.3. Cemento radicular	9
1.4. Hueso de la apófisis alveolar	10
2. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS PERIODONTITIS	10
2.1. Concepto de periodontitis.....	10
2.2. Clasificación de 1999.....	11
2.3. Nueva clasificación de 2017	11
2.4. Descripción de la periodontitis agresiva.....	13
2.4.1. Epidemiología de la periodontitis agresiva en dentición temporal	14
2.4.2. Epidemiología de la periodontitis agresiva en dentición definitiva	15
3. PAPEL DE LA INFLAMACION EN LA PERIODONTITIS	15
3.1. Conceptos generales.....	15
3.2. Principales interleucinas en la periodontitis agresiva.....	16
3.2.1. Interleucina-1	16
3.2.2. Interleucina IL-6	17
3.2.3. Interleucina IL-10	18
3.2.4. Interleucina IL-12	19
3.2.5. Interleucina IL-17	19
4. ASPECTOS GENÉTICOS Y SUSCEPTIBILIDAD	20
4.1. Concepto de polimorfismo genético	20
4.2. Influencia del polimorfismo sobre la periodontitis	21
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	23
1. JUSTIFICACIÓN	23
2. HIPÓTESIS	23
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo general.....	23
3.2. Objetivos específicos	23
III. MATERIALES Y MÉTODOS	24
1. PROTOCOLO	24
2. PICO	24
3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	25
3.1. Criterios de inclusión	25



3.2. Criterios de exclusión	25
4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	26
4.1. Fuente de búsqueda	26
4.2. Estrategia de búsqueda	26
5. PROCESO DE SELECCIÓN DE DATOS	27
6. EXTRACCIÓN DE DATOS	27
7. ESTUDIO Y VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	27
IV. RESULTADOS	29
1. SELECCION DE ESTUDIOS Y FLOW CHART	29
2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	31
3. ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGOS EN LOS ESTUDIOS.....	38
4. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS	39
V. DISCUSIÓN	49
VI. CONCLUSIÓN.....	55
BIBLIOGRAFÍA.....	56
ANEXOS.....	61



SÍMBOLOS Y SIGLAS

- IL: Interleucina
- LP: ligamento periodontal
- PA: periodontitis agresiva
- PAL: periodontitis agresiva localizada
- PAG: periodontitis agresiva generalizada
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa

RESUMEN

Introducción: La periodontitis agresiva se caracteriza principalmente por la inflamación gingival y la destrucción del hueso alveolar. Existen dos formas de periodontitis, la forma crónica y la forma agresiva. La respuesta inmunoinflamatoria en la patogénesis de la periodontitis agresiva se inicia, y se desarrolla por la liberación de una gran variedad de interleucinas.

Objetivo: El objetivo de esta revisión fue estudiar los grupos de genes que codifican para las interleucinas implicadas en la periodontitis agresiva y evaluar si los polimorfismos de estas interleucinas tienen un impacto significativo en la enfermedad periodontal agresiva.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo las pautas PRISMA con una búsqueda electrónica hasta el 21 de febrero de 2022. Dos autores los analizaron para determinar su elegibilidad. Se utilizaron Caspe para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios.

Resultados: Se incluyeron 11 artículos. Todos los estudios evaluaron los polimorfismos de las interleucinas IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 en diferentes locus mediante PCR en pacientes sanos y en pacientes con periodontitis y analizaron si estos polimorfismos tienen relevancia en la aparición de la periodontitis agresiva.

Conclusión: En esta revisión sistemática se han estudiado los genes que codifican para las interleucinas implicadas directamente o indirectamente en la periodontitis agresiva que son los genes de la IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 y IL-17. Se reveló que los siguientes polimorfismos de la IL-1A (-889), IL-1B (-511), IL-6 (-174), IL-10 (-597), (-627), (-1082), (-1087), no tienen relevancia en la aparición de la periodontitis agresiva. Sin embargo, para la IL-1A (+4845), la IL-1B (+3954) y la IL-17 (-197) pueden haber una relación significativa en cuanto a la aparición de la enfermedad periodontal agresiva.

ABSTRACT

Background: Aggressive periodontitis is mainly characterised by gingival inflammation and destruction of the alveolar bone. There are two forms of periodontitis, the chronic form and the aggressive form. The immunoinflammatory response in the pathogenesis of aggressive periodontitis is initiated and developed by the release of a variety of interleukins.

Objective: The aim of this review was to study the gene clusters coding for interleukins involved in aggressive periodontitis and to assess whether polymorphisms of these interleukins have an impact on aggressive periodontal disease.

Material and Method: A systematic review was performed following PRISMA guidelines with an electronic search until 21 February 2022. Two authors screened them for eligibility. Caspe was used to assess the risk of bias in the studies.

Results: Eleven articles were included. All studies evaluated polymorphisms of interleukins IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 at different locus by PCR in healthy patients and in patients with periodontitis and analysed whether these polymorphisms have relevance in the occurrence of aggressive periodontitis.

Conclusion: In this systematic review, the genes coding for interleukins directly or indirectly implicated in aggressive periodontitis are the IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 and IL-17 genes. It was revealed that polymorphism of IL-1A (-889), IL-1B (-511), IL-6 (-174), IL-10 (-597), (-627), (-1082), (-1087), has no relevance in the occurrence of aggressive periodontitis. However, IL-1A (+4845), IL-1B (+3954) and IL-17 (-197) may have a significant influence on the occurrence of aggressive periodontal disease.



PALABRAS CLAVES

- Periodontitis
- Interleucina
- Polimorfismo
- Periodontitis agresiva localizada
- Periodontitis agresiva generalizada
- IL-1
- IL-6
- IL-10
- IL-12
- IL-17
- Técnica de reacción en cadena de la polimerasa

I. INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN DEL PERIODONTO

El conocimiento básico de la estructura normal de los tejidos es importante a la hora de comprender sus alteraciones patológicas (1).

Del griego antiguo, «peri» y «odonto» significan respectivamente «alrededor» y «diente». El periodonto es el conjunto de los tejidos que envuelven y soportan el diente. Su función principal es fijar el diente al tejido óseo y mantener la integridad de la mucosa masticatoria. El periodonto comprende la encía, el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar propiamente dicho de la apófisis alveolar (2).

1.1. Encía

La encía es la parte de la mucosa masticatoria que comienza en la línea mucogingival y acaba en el cuello del diente y cubre las porciones coronales del proceso alveolar (2,1). La encía forma también el anclaje epitelial por medio del tejido conjuntivo (1). Ese tejido conjuntivo subyacente se llama lámina propia (2). La línea mucogingival es el límite apical de la encía y es donde se continúa con la mucosa alveolar. Sin embargo, no existe una línea mucogingival en el lado palatino, pues el paladar duro y la apófisis alveolar del maxilar están revestidos por el mismo tipo de mucosa. En sentido coronal, acaba en el margen gingival libre (2). La encía puede dividirse en dos tipos: la encía libre que se ubica en las caras libres y en las papilas interdentes y que se extiende hasta la línea amelodentinaria y la encía adherida que está delimitada con la unión mucogingival. Después de completada la erupción dentaria el margen gingival libre se ubica sobre la superficie del esmalte, entre 1,5 mm y 2 mm aproximadamente en sentido coronario desde el nivel de la unión cementoadamantina (2).

1.2. Ligamento periodontal

El ligamento periodontal (LP) es el tejido conectivo fibroso denso altamente vascularizado que ocupa el espacio periodontal y permite la unión entre la raíz del diente y la lámina dura del hueso alveolar (2,3). Por encima de la cresta alveolar, el ligamento periodontal se continúa con la lámina propia de la encía, mientras que en el ápice se continúa con la pulpa dental (3). La continuidad con la encía es importante cuando se considera la progresión de la periodontitis a la gingivitis (3). El espesor del ligamento periodontal es de 0,25 mm aproximadamente (entre 0,2 y 0,4 mm) (2).

Las funciones principales del ligamento periodontal son las siguientes: su presencia permite que las fuerzas generadas durante la función masticatoria y otros contactos dentarios se distribuyan sobre la apófisis alveolar y sean absorbidas por ésta mediante el hueso alveolar propiamente dicho. El ligamento periodontal también es esencial para la movilidad de los dientes (2).

1.3. Cemento radicular

El cemento radicular es un tejido mineralizado especializado que recubre las superficies radiculares. Tiene muchas características en común con el tejido óseo con la diferencia de que no está vascularizado y carece de inervación. Contiene fibras de colágenas en una matriz orgánica y su contenido mineral es en mayor parte hidroxiapatita que representa 65% del peso. Sus funciones principales son las siguientes: sirve de anclaje a las fibras del ligamento periodontal y contribuye al proceso de reparación cuando la superficie radicular ha sido dañada (2).

Se han descrito diferentes formas de cemento: el cemento acelular de fibras extrínsecas: se encuentra en las porciones coronal y media de la raíz. El cemento celular mixto estratificado: se sitúa en el tercio apical y en las duraciones. Y el cemento celular con fibras extrínsecas: se encuentra sobre todo en lagunas de resorción y contiene fibras intrínsecas (2).

1.4. Hueso de la apófisis alveolar

La apófisis alveolar es la parte de los maxilares superior e inferior que forma y sostiene los alvéolos de los dientes. La apófisis alveolar está compuesta por hueso que se forma tanto por células del folículo o saco dentario como por células que son independientes del desarrollo dental. Junto con el cemento radicular y el ligamento periodontal, el hueso alveolar constituye el aparato de inserción del diente, cuya función principal consiste en distribuir y absorber las fuerzas generadas por la masticación y otros contactos dentarios (2).

2. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LAS PERIODONTITIS

2.1. Concepto de periodontitis

La periodontitis es una de las enfermedades más comunes en las poblaciones adultas de todo el mundo y es un importante problema de salud pública debido a su considerable costo para los sistemas de atención médica (4). Aunque la existencia de bacterias patógenas es necesaria para la aparición y progresión de la periodontitis, la cantidad y calidad de estos patógenos no siempre son compatibles con la gravedad de la enfermedad (5), lo que explica la alta variabilidad en cuanto a la respuesta de cada individuo.

Actualmente, la periodontitis se define como una enfermedad "compleja" o "multifactorial", que resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos, que intervienen en la etiología. La periodontitis es una infección que puede tener muchas presentaciones clínicas diferentes. Esto ha llevado al reconocimiento de diferentes síndromes clínicos (2).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la boca que destruye progresivamente el aparato de soporte de los dientes. Suele presentarse como un agravamiento de la gingivitis que, si no se trata, provoca un aflojamiento y pérdida de los dientes.

Es necesaria una clasificación de las enfermedades y afecciones periodontales y periimplantarias para que los médicos diagnostiquen y traten

adecuadamente a los pacientes, así como para que los científicos investiguen la etiología, la patogenia, la historia natural y el tratamiento de las enfermedades y afecciones (6).

El Taller mundial de Periodoncia Clínica (7) de 1989 reconoció que la periodontitis tenía varias presentaciones clínicas distintas, diferentes edades de inicio y tasas de progresión (8). En base a estas variables, el taller clasificó la periodontitis como prepuberal, juvenil localizada y generalizada, adulta y rápidamente progresiva. En la clasificación de periodontitis de 1999 se introdujeron cambios importantes y ha estado en uso durante los últimos 19 años (8). La periodontitis fue reclasificada como crónica, agresiva (localizada y generalizada), necrotizante y como manifestación de enfermedad sistémica.

2.2. Clasificación de 1999

La última vez que científicos y clínicos en el campo de la periodoncia y áreas afines acordaron un sistema de clasificación para las enfermedades periodontales fue en 1989 en el Taller Mundial de Periodoncia Clínica (7).

Del 30 de octubre al 2 de noviembre de 1999 se llevó a cabo el Taller Internacional para la Clasificación de las Enfermedades y Condiciones Periodontales y se acordó una nueva clasificación que comprende ocho categorías principales: enfermedades gingivales, periodontitis crónica, periodontitis agresiva, periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas, enfermedades periodontales necrosantes, abscesos del periodonto, periodontitis asociadas con lesiones endodónticas, deformidades y anomalías del desarrollo o adquiridas (7).

2.3. Nueva clasificación de 2017

Desde el taller de 1999, ha habido muchos estudios de población, con investigaciones científicas básicas y estudios prospectivos que evalúan los factores de riesgo ambientales y sistémicos, que han proporcionado nueva

información, permitiendo desarrollar una nueva clasificación para la periodontitis (9).

Se pueden identificar tres formas de periodontitis: la periodontitis necrotizante, la periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica y las formas de la enfermedad previamente reconocidas como crónicas o agresivas, ahora agrupados en una sola categoría, periodontitis (10).

La descripción de la última forma de periodontitis se hace sobre tres niveles (6).

Primero, la estadificación que involucra cuatro categorías. Se basa en la severidad o gravedad y la complejidad del tratamiento y se determina después de considerar varias variables, incluida la pérdida de inserción clínica, la cantidad y el porcentaje de pérdida ósea, la profundidad de sondaje, la presencia y la extensión de los defectos óseos angulares y la afectación de la furcación, la movilidad y la pérdida dentales debido a la periodontitis. El estadio 1, se considera periodontitis inicial, el estadio 2 como periodontitis moderada, el estadio 3 como periodontitis severa con potencial pérdida adicional de dientes y el estadio 4 como periodontitis severa con potencial para la pérdida de una dentición (10).

Luego viene la extensión y distribución de la enfermedad con tres posibilidades: localizada, generalizada o localización molar-inciso (6).

Por último, la clasificación en grado que incluye tres niveles: grado A: bajo riesgo, grado B: riesgo moderado, grado C: alto riesgo de progresión; y abarca, además de los aspectos relacionados con la progresión de la periodontitis, el estado general de salud y otras exposiciones, como fumar o el nivel de control metabólico en la diabetes. Por lo tanto, la clasificación le permite al médico incorporar factores individuales del paciente en el diagnóstico, que son cruciales para el manejo integral del caso (10).

2.4. Descripción de la periodontitis agresiva

La periodontitis agresiva (PA) es una enfermedad periodontal rara con una baja prevalencia en la población general. Suele afectar a personas sistemáticamente sanas con una edad inferior a 35 años. Se diferencia de la periodontitis crónica en distintos parámetros: la edad de aparición, su rápida progresión, la gravedad de la enfermedad, su flora subgingival, las diferencias en la respuesta del huésped, cambios en la respuesta al tratamiento, y características de transmisión familiar de la enfermedad (11), (12).

La PA tiene una tendencia distintiva a la agregación familiar de los casos. En el seminario de 1999, la PAG fue caracterizada con los siguientes rasgos comunes principales: historia clínica sin particularidades, pérdida de inserción y destrucción ósea rápida y agregación familiar de los casos (2).

La PA, suele presentarse en una etapa temprana de la vida de la persona afectada, esto significa que los agentes etiológicos son capaces de producir síntomas detectables clínicamente en un tiempo relativamente breve. Este hecho es crucial para la comprensión actual de dichas enfermedades pues implica la infección por una biopelícula microbiana muy virulenta o un grado alto de susceptibilidad del sujeto. Sin embargo, la periodontitis puede aparecer a cualquier edad. Su diagnóstico requiere la exclusión de enfermedades sistémicas que puedan deteriorar gravemente las defensas del huésped y llevar a la pérdida prematura de los dientes. La existencia de formas específicas de periodontitis agresiva también ha sido reconocida sobre la base de características clínicas y de laboratorio: periodontitis agresiva localizada (antes conocida como el nombre de periodontitis juvenil localizada), y periodontitis agresiva generalizada (antes conocida como el nombre de periodontitis juvenil generalizada) o periodontitis generalizada de aparición temprana o periodontitis de avance rápido (2).

A pesar de su rara aparición, la periodontitis agresiva ha sido objeto de numerosas investigaciones destinadas a esclarecer su etiología y su patogenia.

En el mismo seminario internacional de 1999, se consideraron características clínicas y de laboratorio específicas para poder subdividir la PA en dos formas: la periodontitis localizada (PAL), y la periodontitis agresiva generalizada (PAG).

La PAL tiene los siguientes rasgos: aparición en el periodo peri puberal, presentación localizada en el primer molar y los incisivos, con pérdida de inserción interproximal en al menos dos dientes permanentes, uno de los cuales es un primer molar; no afecta más de dos dientes que no sean primeros molares e incisivos y por fin potente respuesta de anticuerpos séricos contra los agentes infecciosos (7).

En cuanto a la PAG, afecta casi siempre a personas menores de 30 años, pero los pacientes pueden ser mayores, la pérdida de inserción interproximal afecta por lo menos tres dientes permanentes que no son primeros molares ni incisivos, tiene naturaleza episódica y sigue un patrón de pérdida de inserción y pérdida del hueso alveolar. Sin embargo, tenemos una escasa respuesta de anticuerpos séricos contra los agentes infecciosos (7).

2.4.1. Epidemiología de la periodontitis agresiva en dentición temporal

Debido al cambio de nombre y de definición de la enfermedad agresiva, los estudios epidemiológicos se refieren sobre todo a la periodontitis de aparición temprana. Se encuentran pocas investigaciones que empleen diferentes técnicas epidemiológicas que hayan estimado la prevalencia y la progresión de la patología en denticiones temporales y permanentes de niños y adultos jóvenes. Sin embargo, la variación de la prevalencia es amplia y algunos estudios muestran hasta un 51,5 % de individuos afectados. Estas diferencias se deben con probabilidad a variaciones en los métodos epidemiológicos y a la diferencia en la definición de la patología (2).

Hay pocos estudios en países industrializados, y se sabe poco acerca de la prevalencia de la periodontitis agresiva. Sin embargo, la pérdida de hueso alveolar marginal que afecta a los niños entre 5 y 11 años oscila entre 0,9 y 4,5%. Pero estos resultados no necesariamente indican una forma de periodontitis

agresiva, sino que pueden indicar una forma de periodontitis crónica con abundancia de factores locales (2).

2.4.2. Epidemiología de la periodontitis agresiva en dentición definitiva

En niños y adultos jóvenes entre 13 y 20 años se registra una prevalencia de periodontitis inferior a 0,1% y 0,2% en población de raza blanca. Los resultados cambian en función de la población (2). En resumen, una proporción pequeña pero significativa de niños y adultos jóvenes tiene alguna forma de periodontitis y se cree que una parte sustancial de esos sujetos tienen una periodontitis agresiva (2).

3. PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA PERIODONTITIS

3.1. Conceptos generales

Los dos tipos de respuestas inmunitarias específicas son la respuesta humoral, y la respuesta celular. En general, el encuentro con un antígeno dado desencadena una respuesta que puede ser mediada por anticuerpos (respuesta humoral) o mediada por linfocitos (inmunidad celular). Según el estímulo suele predominar uno de los dos tipos, aunque es típico que participen ambos sistemas (13). En la respuesta humoral, los linfocitos B son responsables de la producción de anticuerpos., mientras que, en la respuesta celular, los linfocitos T actúan como células citotóxicas, eliminando directamente a las células anormales (5).

La expresión y la progresión de la enfermedad reflejan la interacción entre las bacterias, el sistema inmunitario del huésped y los factores ambientales (5) en donde la destrucción de los tejidos se debe a la respuesta del microbiota patógeno individual específica.

La primera evidencia directa de que los mecanismos de la inmunidad adaptativa o humoral desempeñan un papel en la patogenia de la inflamación periodontal fue en 1965, con Brandtzaeg y Kraus. Sin embargo, fue cinco años más tarde que Ivanyi y Lehner destacaron el papel de la inmunidad celular. Más tarde, otros estudios revelaron que, en una lesión de periodontitis propiamente

dicha, intervienen en mayor parte los linfocitos B y plasmocitos, lo que es relevante de una defensa inmune humoral (2).

3.2. Principales interleucinas en la periodontitis agresiva

En la actualidad se han descrito 25 tipos de interleucinas. Las interleucinas que tienen un papel en la periodontitis agresiva son: IL-1 y IL-6 (citocinas proinflamatorias), IL-4 (citocina implicada en la diferenciación de los LTh2), IL-10 (citocinas antiinflamatorias), IL-12 (citocina proinflamatoria), IL-17 (citocina proinflamatoria y efectora de LTh19) (13).

A continuación, se describe el papel que desempeña cada interleucina en los procesos inmunitarios

3.2.1. Interleucina-1

Aunque la familia IL-1 original comprendía solo IL-1 α e IL-1 β , la familia IL-1 se ha expandido considerablemente. Hay 11 miembros en esa familia. En términos de enfermedades humanas, las propiedades de la propia IL-1 siguen siendo el modelo para mediar la inflamación.

La interleucina-1 (IL-1) es un potente mediador proinflamatorio que se secreta en respuesta a estímulos inflamatorios y participa en la regulación de la cicatrización, la inmunidad y la inflamación (11). Hay tres miembros principales de la familia IL-1: IL-1 α , IL-1 β y antagonista del receptor (AR) de IL-1.

La IL-1A queda adherida a la membrana celular, mientras que IL-1B esta liberada al medio extracelular (15). La IL-1 β es principalmente una proteína extracelular liberada por las células, aunque la IL-1 α es generalmente un regulador de eventos intracelulares y un mediador de la inflamación local. IL-1Ra es un antagonista de los receptores endógenos y es una molécula antiinflamatoria sin señalización. Eso cuenta para la unión del receptor con IL-1 α e IL-1 β . La contribución global de la IL-1 a la respuesta proinflamatoria depende del equilibrio entre estas moléculas.

En la infección grave, la respuesta inflamatoria puede contener y erradicar el patógeno. Sin embargo, en las enfermedades inflamatorias crónicas, la producción de estas citoquinas causa daño tisular (16). La IL-1 afecta prácticamente a todas las células y órganos y es un importante mediador patogénico de enfermedades autoinflamatorias, autoinmunes, infecciosas y degenerativas (17). Ambas formas de IL-1 ejercen sus acciones por unión a dos tipos de receptores específicos (tipos I y II). El receptor tipo I, que se encuentra principalmente en los linfocitos T, células endoteliales, hepatocitos y fibroblastos, parece ser el responsable de la mayor parte de los efectos biológicos de esta citocina (15).

IL-1 α e IL-1 β , son funcionalmente similares, han sido reconocidas como citoquinas centrales proinflamatorias y sus acciones son múltiples: primeramente, tienen potentes acciones sobre la inflamación; la IL-1 induce la producción de otras citocinas por las células endoteliales y macrófagos (sobre todo de la IL-6). Incrementa, además, la capacidad procoagulante del endotelio y la expresión de moléculas de adhesión, leucocitaria. Por otro lado, es capaz de activar los neutrófilos indirectamente, al inducir la síntesis de IL-8 por los macrófagos y el endotelio. Estimula también la fibrogénesis y, por lo tanto, la reparación de las lesiones. En un segundo lugar se puede describir sus acciones sobre las células hemopoyéticas y linfoides. La IL-1 posee una acción coestimuladora en el desarrollo de los progenitores linfoides y mieloides (hemopoyetina 1). Por otro lado, es un estimulante de la activación linfocitaria T, induciendo la síntesis de IL-2, y es un factor inicial en la proliferación de los linfocitos B. Finalmente tiene acciones sistémicas (15).

3.2.2. Interleucina IL-6

La interleucina-6 (IL6) es una citocina sintetizada en respuesta a estímulos inflamatorios severos por una variedad de células como macrófagos y neutrófilos. Se cree que la variabilidad individual en la capacidad de sintetizar y liberar la IL-6 puede modular la predisposición a una serie de trastornos inflamatorios. Tal variabilidad individual parece estar regulada por variaciones de nucleótidos comunes en el gen que codifica IL-6 (3). Más recientemente, han

florecido los estudios epidemiológicos centrados en la relación entre los SNP de IL6 y las afecciones inflamatorias, incluida la periodontitis (18).

La IL 6 actúa por unión a receptores específicos, presentes en un gran número de tipos celulares. Las acciones biológicas de la IL6 se ejercen sobre distintos sistemas, como las células inmunológicas e inflamatorias: la IL-6 es un factor importante en la maduración inicial de la serie mieloide e interviene en la diferenciación de los linfocitos T en el timo, interviene también tanto en la activación linfocitaria B (fases finales de la diferenciación) como en las fases iniciales de la activación linfocitaria T de forma conjunta con IL-1. Ejerce también sus acciones sobre las células del sistema mononuclear fagocítico incluyendo el bloqueo de la proliferación, con un incremento en la diferenciación y en la capacidad efectora (18).

3.2.3. Interleucina IL-10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que desempeña un papel importante en el control de la inflamación y en la prevención del daño tisular excesivo causado por infecciones bacterianas y virales, así como en la respuesta proinflamatoria (19).

La IL-10 influye en tres funciones importantes: la liberación de mediadores inmunitarios, la presentación de antígenos y la fagocitosis (20). En pocas palabras, suprime todas las funciones de los monocitos y macrófagos que son responsables del papel positivo de estas células en la inmunidad tanto innata como adaptativa. Al mismo tiempo, potencia las funciones inhibitorias, inductoras de tolerancia y 'depuradora' de estas células (21). IL-10 inhibe la liberación de mediadores proinflamatorios de los monocitos y macrófagos y, por lo tanto, inhibe la secreción inducida por lipopolisacáridos e interferón gamma de TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (22). Además, potencia la liberación de mediadores antiinflamatorios como el antagonista del receptor de IL-1 y los receptores de TNF solubles (23). Por lo tanto, la IL-10 reduce drásticamente la acción de importantes mediadores que en su mayoría juegan un papel en la destrucción del tejido periodontal.

Se ha identificado un gran número de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el promotor del gen IL-10. Existe evidencia de que algunos de estos SNP están asociados con la expresión diferencial de IL-10 in vitro. De interés son los SNP funcionales en -1087(G/A) y - 597(C/A).

Estos polimorfismos del gen IL-10 podrían ser perjudiciales para los tejidos del huésped y podrían estar relacionados con la susceptibilidad a la enfermedad periodontal porque los SNP de IL-10 se han asociado con una producción reducida de IL-10 (29).

Como los SNP de IL-10 están fuertemente asociados con el origen étnico, es necesario determinar la distribución étnica de las frecuencias de SNP del promotor de IL-10 para comprender la importancia potencial de los estudios de asociación de periodontitis (29).

3.3.4. Interleucina IL-12

La respuesta inmune dirigida contra las bacterias periodontopáticas está regulada por el equilibrio entre las citoquinas producidas por las células Th1 y Th2 (13). En la promoción de la respuesta de los Th1, la interleucina IL-12 tiene una función importante (14). También tiene relación con el IFN- γ . Se sabe que las células monoculares liberan IL-12. La interleucina-12 está involucrada en la diferenciación de células T precursoras en células Th1. IL-12 se conoce como un factor estimulante de células T, que puede estimular el crecimiento y la función de las células T. Se ha sugerido que la susceptibilidad a la periodontitis puede implicar una respuesta Th2 a tipos específicos de bacterias periodontales (30).

3.2.5. Interleucina IL-17

La interleucina-17 (IL-17) es una citocina proinflamatoria producida principalmente por las células Th17 y también por las células T y los neutrófilos (31). Parece estimular principalmente la producción de citoquinas que atraen específicamente neutrófilos al sitio de una inflamación (IL-8, proteína quimiotáctica de granulocitos) o estimular la granulopoyesis en la médula ósea. Aparte de estos, la IL-17 parece inducir las citoquinas IL-1 β y TNF α en los

macrófagos. La IL-17 se ha asociado con el aumento de la expresión del receptor activador para RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear κ), el principal factor estimulador de la diferenciación y activación de los osteoclastos (32).

La IL-17 puede desempeñar un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal, ya que acentúa la reacción inflamatoria en el tejido.

El polimorfismo genético de IL-17 se ha asociado con enfermedades como la artritis reumatoide (AR), el asma, la colitis ulcerosa y el cáncer gástrico. periodontitis, y ninguno ha investigado su asociación con periodontitis agresiva localizada (32).

4. ASPECTOS GENÉTICOS Y SUSCEPTIBILIDAD

4.1. Concepto de polimorfismo genético

Se estima que existen entre 25.000 y 50.000 genes diferentes en el genoma humano. Los genes pueden existir en diferentes formas o estados. Los genetistas se refieren a las diferentes formas de un gen como variantes alélicas o alelos. Las variantes alélicas de un gen difieren en sus secuencias de nucleótidos (2). Los polimorfismos genéticos son variaciones en ciertas ubicaciones dentro del genoma y afectan a $>1\%$ de la población, o dicho de otra forma, cuando un alelo específico ocurre en al menos el 1% de la población, se dice que es un polimorfismo genético (2). Los polimorfismos genéticos pueden modificar las proteínas codificadas o sus expresiones, lo que probablemente provoque cambios en la inmunidad innata y adaptativa. Además, también pueden ser preventivos contra ciertas enfermedades (2). Los polimorfismos de un solo nucleótido asocian variaciones de secuencia de ADN con alteraciones fenotípicas y generalmente se investigan en estudios de enfermedades complejas.

El genoma humano es la secuencia de ADN contenida en los 23 pares de cromosomas presentes en las células que codifica para todo el conjunto de proteínas del ser humano. La secuencia lineal de nucleótidos en una de las cadenas codifica aminoácidos en forma de triplete de codones. La mayoría de

las variantes alélicas implican un cambio de uno de los cuatro nucleótidos (A, T, C, G) a otro. Estos cambios alteran el codón triplete que codifica para un aminoácido. Debido a la redundancia del codón triplete, algunos de estos cambios de codón todavía codifican el mismo aminoácido (2).

A diferencia de las mutaciones, los polimorfismos genéticos suelen considerarse variantes normales en la población ya que una mutación es un cuando ocurre un cambio de nucleótidos en pocas personas, y es algo raro. De hecho, algunas variantes alélicas alteran la composición de aminoácidos de las proteínas. Cuando ocurre un cambio de nucleótido en un codón y que no altera el aminoácido, se dice que es "silencioso" y generalmente no tiene consecuencias biológicas. Sin embargo, los cambios de nucleótidos que alteran la composición de los aminoácidos pueden dar una proteína disfuncional. Si la proteína afectada funciona en un proceso biológico, respuesta inflamatoria a un agente microbiano específico, ciertos polimorfismos pueden aumentar o disminuir el riesgo de una persona para una cierta enfermedad.

En resumen, muchos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que ocurren en los genes no parecen cambiar la estructura terciaria de la proteína codificada, pero otros muchos SNP sí. Que este cambio contribuya al fenotipo de una enfermedad depende de la consecuencia específica de la variante genética particular y del tipo de enfermedad. Las exposiciones ambientales también pueden ser determinantes importantes de si un alelo específico contribuye al riesgo de enfermedad (2).

4.2. Influencia del polimorfismo sobre la periodontitis

Las diferencias individuales en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal tienen un componente genético, como se ha demostrado en muchos estudios (34).

Los polimorfismos genéticos son parámetros importantes en la clasificación de enfermedades, en la descripción de la etiología, en la susceptibilidad del individuo, en el diagnóstico y la planificación del tratamiento (34).

La mayor parte de los estudios genéticos sobre la periodontitis se han centrado en los polimorfismos genéticos que tienen funciones en la inmunidad o el metabolismo como citocinas, receptores de reconocimiento de antígenos, receptores de superficie celular y enzimas (35). Las reacciones que muestra el huésped frente a la infección están reguladas por un gran número de genes. Las variaciones en los genes que regulan la competencia del sistema inmunológico celular y humoral determinan el nivel de riesgo individual para la enfermedad. Ciertas formas de cambios en el código genético pueden resultar en cambios en la función o liberación de las moléculas codificadas. Esto puede resultar en una mayor gravedad de la enfermedad o una mayor susceptibilidad a la enfermedad (13,11).

En varios estudios realizados en familias indican que la prevalencia de la PAG es desproporcionadamente elevada en algunas de ellas, en las que el porcentaje de hermanos afectados puede llegar al 40/50 % (2). Una agregación tan notable de casos familiares señala que los factores genéticos pueden ser importantes en la susceptibilidad a la periodontitis agresiva. Los estudios genéticos de esas familias sugieren que el patrón de transmisión de esa enfermedad es compatible con la herencia mendeliana de un gen de gran efecto. Aunque la existencia de bacterias patógenas es necesaria para la aparición y progresión de la periodontitis, la cantidad y calidad de estos patógenos no siempre son compatibles con la gravedad de la enfermedad.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

Hay muchos trabajos publicados en relación con polimorfismos genéticos en las periodontitis, pero son muchos menos los que se centran en la periodontitis agresiva. Aunque la prevalencia de periodontitis agresiva no es de importancia mayor respecto a las formas crónicas, parece muy interesante conocer los polimorfismos genéticos implicados en la aparición temprana de la periodontitis agresiva por las consecuencias clínicas que tiene.

2. HIPÓTESIS

Se plantea como hipótesis que las interleucinas, mediadores de la inflamación, que desarrollan un papel en la periodontitis agresiva, podrían ver su función alterada, de manera positiva o negativa en la enfermedad. Las características genéticas individuales pueden determinar la mayor o menor susceptibilidad de los individuos a desarrollar la enfermedad. Estas hipótesis planteadas se verifican al final de la revisión sistemática.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es conocer los grupos de genes que codifican para las interleucinas, grupos específicos de citoquinas, implicadas en la periodontitis agresiva.

3.2. Objetivos específicos

Este trabajo va a centrarse en el estudio de los polimorfismos que afectan a dichas citoquinas, las interleucinas, en el desarrollo de la periodontitis agresiva. El objetivo específico de esa revisión sistemática es determinar si dichos polimorfismos tienen una relación significativa con la periodontitis agresiva.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. PROTOCOLO

Para operacionalizar las preguntas de investigación y la estrategia de búsqueda, nos guiamos por el enfoque PICOS. Se utilizó el acrónimo PICOS, que significa población, intervención, comparadores, resultados y diseño del estudio, para refinar las preguntas de investigación y desarrollar los términos utilizados en la búsqueda de literatura. Este enfoque es adecuado para realizar revisiones cualitativas sistemáticas en intervenciones de salud. Los pasos para la identificación de todos los estudios revelantes son informados por la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (35).

2. PICO

Para operacionalizar las preguntas de investigación y la estrategia de búsqueda, nos guiamos por el enfoque PICOS. Se utilizó el acrónimo PICOS, que significa población, intervención, comparadores, resultados y diseño del estudio, para refinar las preguntas de investigación y desarrollar los términos utilizados en la búsqueda de literatura. Este enfoque es adecuado para realizar revisiones cualitativas sistemáticas en intervenciones de salud. En el presente trabajo se aplica un formato de PIO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

P (**Población**): pacientes que participaron en los estudios sobre polimorfismos genéticos en la periodontitis agresiva. (Ya veremos que los estudios se desarrollaron en diferentes poblaciones y razas).

I (**Intervención**): análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de genes que codifican para citocinas.

O (**Outcomes**): relación de los genes estudiados mediante PCR con el desarrollo de la periodontitis agresiva.

3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionan a partir de los títulos y resúmenes, teniendo en cuenta los criterios especificados de inclusión y exclusión.

3.1. Criterios de inclusión

Los criterios empleados para la inclusión de los artículos en la búsqueda son:

- Tipo de intervención: estudios sobre resultados obtenidos en cuanto a la relación entre los polimorfismos genéticos de los genes que codifican para interleucinas involucrados en la enfermedad periodontal agresiva. Respecto a la periodontitis agresiva, se incluyen los artículos que tratan de periodontitis agresiva generalizada y/o localizada.
- Tipos de estudios: ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorios realizados.
- Tipo de pacientes: pacientes de 16 años mínimo.
- Estudios publicados entre el 01/01/2002 y el 21/02/22.
- Estudios en inglés, español y francés.
- Los estudios responden a una pregunta específica.
- Los estudios son realizados con una determinada metodología.

3.2. Criterios de exclusión

Los criterios empleados para la exclusión de los artículos en la búsqueda son:

- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, editoriales, casos clínicos con un paciente.
- Tipos de intervención:
- Otros campos de la odontología como la implantología y peri-implantología.
- Estudios sobre animales, bacterias, ex vivo.
- Estudios que no tratan de poliformorfismo o del tipo agresivo.
- Estudios que tratan de los tratamientos de la periodontitis agresiva.
- Estudios que difieren el sexo.
- Estudios que tratan de otros genes o proteínas.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

4.1. Fuente de búsqueda

Se realiza una búsqueda en las bases de datos de Scopus, Medline y Pubmed. El examen sistemático y el metaanálisis abarcan toda la literatura internacional publicada hasta el 21/02/22.

4.2. Estrategia de búsqueda

Se realiza una primera búsqueda en SCOPUS con las palabras clave: periodontitis, gene, polymorphism, aggressive. Se limitó a los ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados, desde el 01 de enero de 2002, hasta el 21 de febrero de 2022. La búsqueda se limita a los idiomas inglés, español y francés. Las palabras claves y los filtros son:

periodontitis AND gene AND polymorphism AND aggressive AND NOT review OR (systematic OR meta AND analysis) AND NOT animal AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English ") OR LIMIT. TO (LANGUAGE, "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "French")) AND (LIMIT-TO (OA, "al"))

Se realiza una segunda búsqueda en MEDLINE con los mismos criterios que en scopus, con las palabras claves periodontitis, gene, polymorphism, aggressive. Se limitó a los ensayos clínicos y ensayos clínicos controlados, desde el 01 de enero de 2002, hasta el 21 de febrero de 2022. Las palabras claves y los filtros fueron:

(Periodontitis AND gene (periodontitis AND gene AND polymorphism AND aggressive) NOT (systematic review or meta-analysis) NOT (case study) NOT (review of literature or literature review) NOT (animal)

Se realiza una última búsqueda en PUBMED, sin límite de fecha hasta el 21 de febrero 2022. Se limitó los ensayos clínicos, y ensayos clínicos controlados. Las palabras claves son:

Genetic polymorphism AND aggressive periodontitis.

5. PROCESO DE SELECCIÓN DE DATOS

La selección de los artículos se realiza en tres motores de búsqueda de forma independiente, pero con los mismos criterios y con dos revisores. Después de la búsqueda hecha, se seleccionan los artículos mediante lectura del título, del resumen y del texto completo por si fuera necesario. Después de esa primera selección, se excluyen los duplicados. Resulta un número no definitivo de estudios. Se eliminan los artículos que no se pueden recuperar por completo y por último, después de la exclusión de los estudios no elegibles, se obtiene y evalúa de forma independiente el informe completo de las publicaciones consideradas por cualquiera de los autores elegibles para la inclusión.

6. EXTRACCIÓN DE DATOS

Mediante la lectura por completa de los artículos elegidos, se realiza una primera tabla que recoge los criterios siguientes: título, autores y fecha de publicación, tipos de estudios, número de pacientes incluidos con sus características, criterios de exclusión de los pacientes, método de relevancia del polimorfismo, métodos de análisis de los resultados, y por último sobre qué definición de la periodontitis agresiva se establece el estudio.

En una segunda tabla se detallan los diferentes resultados obtenidos por cada artículo, según si el polimorfismo influye sobre la periodontitis agresiva o no. Estos resultados se expresan explicando en qué posición se encuentra el polimorfismo, y en qué población se realiza el estudio.

7. ESTUDIO Y VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Para evaluar la validez de los ensayos clínicos de este estudio, se siguen los criterios de calidad y homogeneidad metodológica para ensayos clínicos establecidos por CASP (Critical Appraisal Skills Programme), siendo un estudio realizado solamente con ensayos casos controles (36).

Los criterios de calidad establecidos por el cuestionario CASP, se dan mediante 11 preguntas que nos sirven como herramientas pedagógicas educativas, como parte de un entorno de taller, por lo tanto, no sugerimos un sistema de puntuación. Hay tres opciones de respuesta: “sí”, “no” y “no sé” por lo que la calidad se evalúa contando el número de respuestas afirmativas, que va de 0 a 11.

1- ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
2- ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?
3- ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?
4- ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?
5- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
6A- ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?
6B- ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?
7- ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
8- ¿Cuál es la precisión de los resultados?
9- ¿Te crees los resultados?
10- ¿Se pueden aplicar los resultados a tu □ medio?
11- ¿Loas resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

IV. RESULTADOS

1. SELECCION DE ESTUDIOS Y FLOW CHART

Se obtiene un total de 161 artículos tras el primer proceso de búsqueda distribuidos de la siguiente manera: en Pubmed con 3 artículos, en Medline con 88 artículos y en Scopus con 70 artículos. De todos los artículos, 5 son duplicados con lo cual se restan a los 161 y quedan 156 artículos. Se lee cada título y se decide guardar 53 artículos con el motivo de que los otros 103 no cuadran con los criterios. De estos 53 artículos, 4 no pueden recuperarse y se decide de eliminarlos. Quedan 49 artículos elegibles cuyos resúmenes son leídos por tres revisores (HO, LM y LF) con el fin de obtener los artículos finales que se incluyen en la revisión sistemática. En total se eliminan 38 artículos que no cumplen los criterios de inclusión y se guarda finalmente 11 artículos.

En el último proceso de selección de los artículos según los criterios de exclusión se eliminan 38 artículos por los motivos siguientes: 35 artículos excluidos son artículos que tratan de polimorfismos de otros genes o proteínas (motivo A). Se eliminan 3 artículos más porque son estudios que tratan de grupos de genes también llamado haplotipos (motivo B). El proceso de selección está esquematizado en la figura 1.

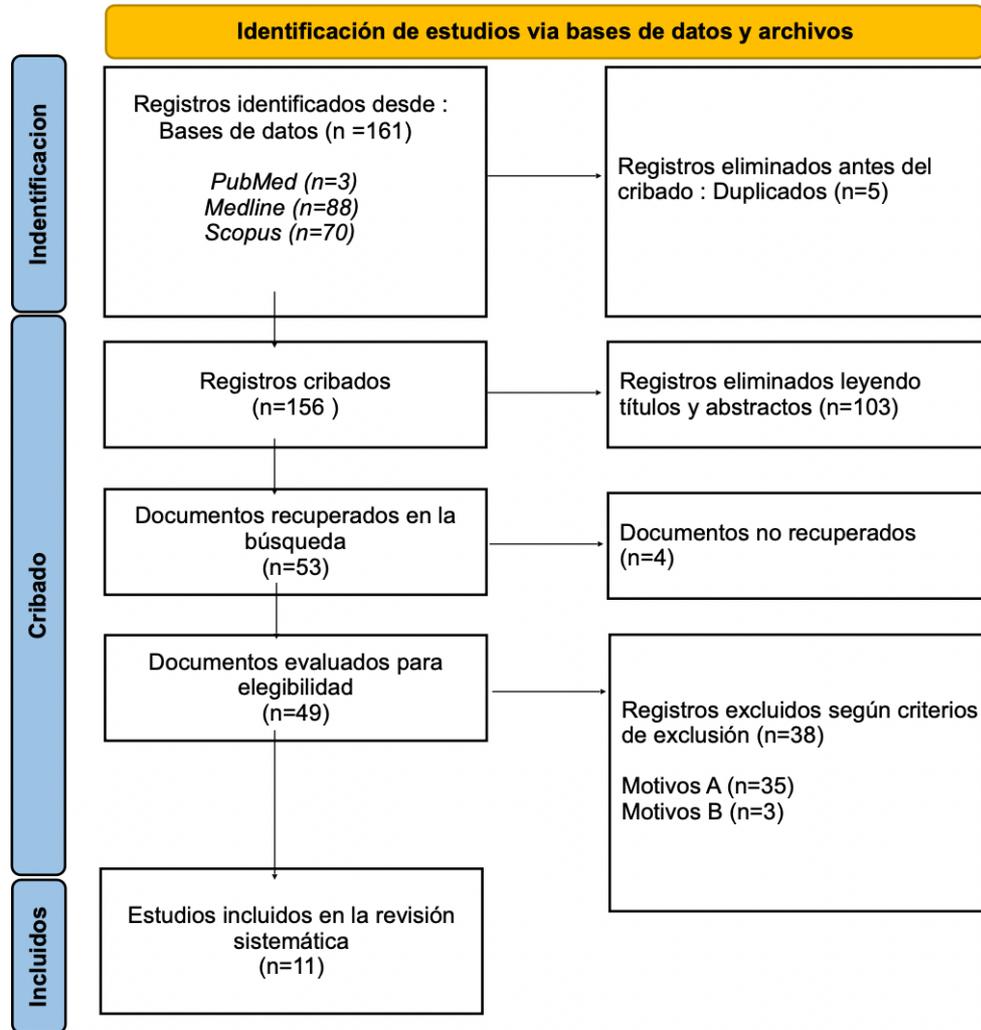


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección durante la revisión sistemática.

2. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

La Tabla 1 resume las principales características de los 11 estudios incluidos en esta revisión. Todos ellos son estudios de caso control, que son estudios que nos permiten establecer factores de riesgos para una enfermedad dada (32,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46). Los motivos de exclusión están recogidos en la Tabla 2.

Se analiza el polimorfismo de las interleucinas 1, 6, 10, 12 y 17 sobre 1712 pacientes mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La influencia del polimorfismo IL-1A (-889 y +4845) sobre la periodontitis agresiva se evalúa en 5 estudios (37,40,43,45,46) y el de la IL-1B (-511 y +3945) se evalúa también en 5 estudios (37,40,42,43,44), el de la IL-6 (-174) se evalúa en 1 solo estudio (44). El de la IL-10 (-1087, -597 y -627) se evalúa en 2 estudios (39,44) y el de la IL-12 (-1188) se evalúa en 1 estudio (41). Para finalizar, la influencia de polimorfismos IL-17 se evalúa en 2 estudios (32,38).

En cuanto a las poblaciones estudiadas, en los caucasianos se estudia la IL-1A, IL-1B, IL-6 y la IL-12 (37,41,43,44). En los chinos, y los centroamericanos se estudia la IL-1A y la IL-1B (37,40). En los brasileños se estudia la IL-1A y la IL-17 (32,45). Se estudia la IL-1A y IL-1B en la población iraní (42,46), y en los jordanos se estudia la IL-10 (39) y en los indios la IL-17 (38).

Por lo que concierne la variable de la edad, en 8 artículos se utiliza la media de edad para el grupo control y el grupo de pacientes, un estudio (45) no menciona la edad media de los pacientes sino un rango de edad y dos estudios no mencionan la edad de los participantes (44,46).

Todos los estudios tienen criterios de exclusión de pacientes (Tabla 2). Siete estudios tienen como criterio de exclusión el embarazo o la lactancia (32,38,39,41,42,43,46). Seis estudios (32,38,41,42,43,45), excluyen los pacientes con antecedentes de virus, principalmente el virus de inmunodeficiencia humana, la hepatitis o el herpes. *Qui Yan Li y cols.* excluyen de su estudio los pacientes con antecedentes de periodontitis severa. Los fumadores son totalmente excluidos de 5 estudios (38,37,39,42,43). Además, se

excluyen dentro de ocho estudios (32,38,39,41,42,43,45), los pacientes con tratamientos farmacológicos, la mayoría tratados con antiinflamatorios, antibióticos o quimioterapia. Seis estudios (32,39,40,41,42,45), excluyen los pacientes con trastornos sistémicos como la diabetes, los pacientes con trastornos hemorrágicos o los pacientes inmunodeficientes. Los tratamientos con ortodoncia son criterios de exclusión en 3 estudios (32,39,45). *Reichert y cols.* y *Chaudhari y cols.* excluyen los pacientes con patología oral, excepto pacientes con periodontitis.

En cuanto al método diagnóstico de la periodontitis agresiva, 8 estudios se basan en la propia definición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Condiciones Periodontales de 1999 (32,38,39,40,41,44,45). En el estudio de *Ayaniz y cols.*, la PAG se definió como la pérdida de inserción interproximal que afectaba al menos a tres dientes que podrían ser primeros molares o incisivos (47). En el estudio de *Gonzales y cols.* el diagnóstico de la se basa en los siguientes criterios: pérdida de inserción interdental de 5 mm presente en al menos ocho dientes o más, tres de los cuales no eran primeros molares ni incisivos. En el estudio de *Guzeldemir y cols.* el diagnóstico de la PAG se define como al menos 2 dientes afectados que podrían ser primeros molares o incisivos cuya pérdida de inserción clínica esta superior a 4 milímetros.

Solamente dos estudios (32,45) incluyen las dos formas, localizada y generalizada, de la periodontitis agresiva. Otros 3 estudios tratan solo de la periodontitis agresiva localizada (38,39,43), y otros 3 estudios también tratan únicamente de la forma generalizada (37,40,41). No hay información respecto a la forma específica estudiada en 3 de los artículos (32,44,45).

En cuanto a los métodos analíticos, se utiliza la prueba de chi-cuadrado para comprobar las distribuciones genotípicas entres los grupos PAG y controles.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS									
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	INTERLEUCINAS	LOCUS	POBLACION	MUESTRA	EDAD MEDIA	CRITERIOS EXCLUSION	DIAGNOSTICO DE PAG	FORMA DE PAG
Kiani y cols. (46)	Caso/Control	IL-1A	(-889)	Iraní	P: 80 C: 80	-	Tabla	American Academy of Periodontology y current procedural terminology	-
Ayazi y cols. (42)	Caso/Control	IL-1B	(+3954)	Iraní	P: 26 C: 25	P: 21 C: 23		Moreira y cols, 2007.	-
Qi Yan y cols. (40)	Caso/Control	IL-1A	(+4845)	China	P: 122 C: 95	P: 28,9 C: 30,3		Armitage y cols, 1999.	Generalizada
		IL-1B	(-511)						
		IL-1B	(+3954)						
Gonzales y cols. (37)	Caso/Control	IL-1A (-889) IL-1B (+3954)		Caucasian	P: 28 C: 33	P: 28,9 C: 25		*	Generalizada
				Centroamericana	P: 16 C: 14	P: 27,7 C: 24,5			
Moreira y cols. (45)	Caso/Control	IL-1A	(-889)	Brasileños	P: 55 C: 41	P: 15 hasta 46 C: 20 hasta 70		Armitage y cols, 1999.	Local y Generalizada
	Caso/Control	IL-1A	(+4845)	Turcos	P: 31	P: 25,3	**	Localizada	

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS									
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	INTERLEUCINAS	LOCUS	POBLACION	MUESTRA	EDAD MEDIA	CRITERIOS EXCLUSION	DIAGNOSTICO DE PAG	FORMA DE PAG
Guzeldemir y cols. (43)		IL-1B	(+3954)	(Caucasian)	C: 31	C: 20,7			
Jaradat y cols. (39)	Caso/Control	IL-10	(-1087)	Jordanos	P: 85 C: 86	P: 29,5 C: 43,29		Armitage y cols,1999.	Localizada
		IL-10	(-597)						
Reichert y cols. (41)	Caso/Control	IL-12	(1188 A/C)	Alemanes blancos	P: 72 C: 74	P: 40,9 C: 46,4		Armitage y cols,1999.	Generalizada
Chaudhari y cols. (38)	Caso/Control	IL-17	(-197)	Indios	P: 35 C: 35	P: 21,2 C: -		Armitage y cols,1999.	Localizada
Saravia y cols. (32)	Caso/Control	IL-17A	Rs....	Brasileños	P: 45 C: 72	P: 34 C: 31		Armitage y cols,1999.	Local y Generalizada
		IL-17F	Rs....						
Brett y cols. (44)	Caso/Control	IL-1A	(-889)	Caucasian	P: 51 C: 100	-		Armitage y cols,1999.	-
		IL-1B	(-511)						
		IL-1B	(+3954)						

<i>CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS</i>									
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	INTERLEUCINAS	LOCUS	POBLACION	MUESTRA	EDAD MEDIA	CRITERIOS EXCLUSION	DIAGNOSTICO DE PAG	FORMA DE PAG
		IL-6	(-174)						
		IL-10	(-627)						
		IL-10	(-1082)						

Tabla 1. Características de los estudios revisados.

CRITERIOS DE EXCLUSION								
	Antecedentes de periodontitis severa	Antecedentes virus	Uso de fármacos	Embarazo y/o Lactancia	Fumador	Trastorno sistémico	Aparatos	Enfermedad oral
Ayazi y cols. (42)		X (VIH, hepatitis)	X (Antiinflamatorios)	X	X	X (Diabetes)		
Kiani y cols. (46)			X					
Qi Yan Li y cols. (40)	X			X		X		
Gonzales y cols. (37)	Edad < 21 anos						Fumador excluidos	
Moreira y cols. (45)		X (VIH, hepatitis)	X (Antiinflamatorios, quimioterapia)			X (Diabetes, Hemorrágico, Inmunodeficiente)	X (Ortodoncia)	
Guzeldemir y cols. (43)		X (VIH, hepatitis)	X (Requerimientos profilaxis antibiotica, Antiinflamatorios)	X	X			
Jaradat y cols. (39)			X	X	X	X (Diabetes, Hemorrágico, Inmunodeficiente)	X (Ortodoncia)	

Reichert y cols. (41)		X (VIH, herpes)	X (Antibióticos, Antiinflamatorios)	X		X (Diabetes, Hemorragico, Inmunodeficiente)		X
Chaudhari y cols. (38)		X (VIH)	X (Antiinflamatorios)	X	X			X (Excepto caries y periodontitis)
Saravia y cols. (32)		X (VIH, hepatitis)	X (Antiinflamatorios, quimioterapia)	X		X (Diabetes, Hemorragico, Inmunodeficiente)	X (Ortodoncia)	
Brett y cols. (44)					-			

Tabla 2. Criterios de exclusión de los estudios revisados.

3. ANALISIS DEL RIESGO DE SEGOS EN LOS ESTUDIOS

Mediante la guía Caspe, se realiza el estudio de sesgo de los 11 artículos y resulta que 9 artículos tienen la puntuación máxima de 11/11. En cuanto a los otros estudios se obtiene una puntuación de 10/11 porque no han tenido en cuenta de los posibles factores de confusión en su análisis.

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se resume en la tabla siguiente:

	Kiani y cols. (46)	Ayazi y cols. (42)	Qi Yan y cols.(40)	Jaradat y cols.(39)	Chaudhari y cols.(38)	Gonzales y cols.(37)	Saraiva y cols. (32)	Reichert y cols.(41)	Moreira y cols.(45)	Brett y cols.(44)	Guazeldemir y cols.(43)
1	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
3	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
4	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6B	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si
7	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
8	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
9	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
10	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
11	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Total	10/11	11/11	11/11	11/11	11/11	10/11	11/11	11/11	11/11	10/11	11/11

Tabla 3. Medición del riesgo de sesgo de los estudios de casos y controles con la guía CASPE – estudios de casos y controles.

4. SINTESIS DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

IL-1A

6 artículos estudian la influencia del polimorfismo genético de la interleucina IL-1 A en dos loci -889 (C/T) y +4845 (G/T) sobre la periodontitis agresiva (37,40,43,44,45,46).

De los 3 estudios que tratan del polimorfismo en (-889), ninguno revela una diferencia significativa en la distribución de los genotipos y alelos entre pacientes con PAG y los controles (44,45,46).

Respecto al polimorfismo del locus (+4845), solo uno (43) de los 3 estudios sobre ese locus (43) revela una diferencia significativa en cuanto a la distribución de los genotipos entre pacientes y controles. Nos confirma también una relación entre la distribución de los alelos y la PAG con un odd ratio (OR) para el alelo 2 en el grupo de PAG de 2,928 y un $p=0,01$. En los otros 2 estudios no se encuentran diferencias significativas en la distribución de genotipos y fenotipos en los estudios de *Qi Yan y cols.*, y *Gonzales y cols.*

IL-1B

5 artículos estudian la influencia del polimorfismo genético de la interleucina IL-1 B en dos loci -511 (C/T) y +3954 (C/T) (37,40,42,43,44).

De los dos estudios que tratan del polimorfismo en (-511), ninguno revela una diferencia significativa en las distribuciones de los genotipos y alelos entre pacientes con PAG y controles (40,44).

En cuanto al polimorfismo del locus (+3954), 3 estudios de 5 revelan una asociación positiva entre la distribución de los genotipos y el riesgo de periodontitis agresiva (42,43,44). Además, el estudio de *Guzeldemir y cols.*, se calculó un OD para el alelo 2 en el grupo de PAG de 29,615 (IC a 95 % (10,936-80,202), $P < 0,0001$), lo que significa que hay una relación significativa. El estudio de *Brett y cols.* aunque que revela asociación entre genotipos y enfermedad, no revela asociación entre fenotipos y diagnóstico de PA. El estudio de *Ayazi y cols.*, solo habla de genotipos.

IL-6

El único estudio de IL-6 (-174 G/C) de esta revisión sistemática no revela diferencias estadísticamente significativas en la distribución genotípica y fenotípica entre pacientes con periodontitis agresiva y pacientes controles (44).

IL-10

El estudio de *Brett y cols.* sobre el polimorfismo de IL-10 (-627 y -1082) no refiere diferencias significativas en cuanto a la distribución de genotipos y alelos entre los grupos pacientes y controles (44).

El estudio de *Jaradat y cols.* sobre el polimorfismo de IL-10 (-1087 y -597) tampoco revela diferencias significativas para estos marcadores (39).

IL-12 (-1188)

El único estudio de la IL-12 de *Jaradat y cols.*, no revela diferencias significativas en la distribución de los genotipos y alelos entre los grupos estudiados (39).

IL-17

El estudio de *Chaudarhi y cols.*, sobre la IL-17 (-197) revela que existe una diferencia significativa en la distribución de los genotipos entre pacientes con periodontitis agresiva y controles. También existe una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los alelos siendo el OR para el alelo A frente al alelo G es de 5,1 entre pacientes con PAG y pacientes controles (38).

El estudio de *Saravia y cols.* sobre el polimorfismo de IL-17A Y IL17F no revela diferencias significativas en la distribución de los genotipos y alelos entre pacientes y controles (32).

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PA (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Qi Yan y cols. (40)	IL-1A (+4845)	A1.A1.	86.1	88.4	No (OR)	X Varones si
		A1.A2.	13.1	11.6		
		A2.A2.	0.8	0		
Gonzales y cols. (37)		A1.A1.	26.3	34	No (OR)	X
		A1.A2.	21.9	13.1		
		A2.A2.	0	4.4		
Guzeldemir y cols. (43)		A1.A1.	29	64.5	Si (OR)	Se calcula por el alelo 2.
		A1.A2.	65	35.5		
		A2.A2.	6	0		
Moreira y cols. (45)	IL-1A (-889)	CC	50,9	58,5	No (X2)	X
		CT	40	41,5		
		TT	9,1	0		
Brett y cols. (44)		A1.A1.	62	44	No (X2)	X
		A1.A2.	22	37		
		A2.A2.	16	19		
Kiani y cols.	A1.A1.	15	17,5	No (X2)	X	

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PA (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
(46)		A1.A2.	53,75	43,75		
		A2.A2.	31,25	38,75		
Guzeldemir y cols. (43)	IL-1B (+3954)	A1.A1.	61.3	0	Si (X2)	Se calcula por el alelo 1.
		A1.A2.	35.5	22.6		
		A2.A2.	3.2	77.4		
Ayazi y cols. (42)		A1.A1.	38.5	56	Si (X2)	?
		A1.A2.	0	28		
		A2.A2.	61.5	16		
Brett y cols. (44)		A1.A1.	57	52	Si (X2)	Si para el genotipo 2.2: OR: 3,6
		A1.A2.	18	32		
		A2.A2.	24	8		
Gonzales y cols. (37)		A1.A1.	26	28	No (OR)	X
		A1.A2.	15	16		
		A2.A2.	5	6		
Qi Yan y cols. (40)	A1.A1.	93.4	97.9	No (OR)	X	
	A1.A2.	5.7	21			

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PA (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Qi Yan y cols. (40)	IL-1B (-511)	A2.A2.	0.8	0	No (OR)	X Varones si
		A1.A1.	27	29		
		A1.A2.	45.1	46.3		
		A1.A1.	27.9	24.2		
Brett y cols. (44)	IL-6 (-174)	A1.A1.	45	51	No (X2)	X
		A1.A2.	41	39		
		A1.A1.	12	10		
Brett y cols. (44)	IL-6 (-174)	GG	61	55,5	No (X2)	X
		GC	26,5	19,2		
		CC	12,5	25,3		
Brett y cols. (44)	IL-10 (-627)	CC	62	60	No (X2)	X
		CA	33	36		
		AA	4	4		
	IL-10 (1082)	GG	18	31	No (X2)	X
		GA	51	35		
		AA	31	34		

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PA (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Jaradat y cols. (39)	IL-10 (-1087)	GG	35.3	38.3	No (X2)	-
		GA	42.4	41.9		
		AA	22.4	19.8		
	IL-10 (-597)	CC	67.1	73.2	No (X2)	-
		CA	23.5	22.1		
		AA	9.4	4.7		
Reichert y cols. (41)	IL-12 (-1088)	AA	69,4	65,4	No (X2)	-
		AC	23,6	26,9		
		CC	6,9	7.7		
	Chaudhari y cols. (38)	IL-17 (-197)	AA	51.43	25.71	Si (X2)
AG			34.29	8.57		
Saravia y cols. (32)	IL-17A (rs2275913)	GG	14.29	65.71	No (X2)	-
		AA	2,63	8,06		
		AG	28,95	41,94		
	IL-17F (rs763780)	GG	68,42	50	No (X2)	-
		TT	92,11	93,22		

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PA (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
		TC	7,89	6,78		
		CC	0	0		

Tabla 4. Resultados de los grupos caso y control en función del genotipo.

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Moreira y cols. (45)	IL-1A (-889)	C	78	79,3	No	-
		T	32	20,7		
Kiani y cols. (46)		1	41,87	39,37	No (fisher)	-
		2	58,12	60,62		
Brett y cols. (44)		-	-	-	No	X
Guzeldemir y cols. (43)		IL-1A (+4845)	1	61,29	82,25	Si (OR)
	2		38,7	17,74		
Qi Yan y cols. (40)	1		92,6	94,2	No (OR)	OR: 4,97 Aumenta para hombres
	2		7,4	5,8		
Gonzales y cols. (37)	1		90,9	100	No (X2)	-
	2		-	-		
Qi Yan y cols. (40)	IL-1B (-511)	1	49,6	52,6	No (OR)	OR (alelo 2 y fumar) Si
		2	50,4	47,4		
Brett y cols. (44)		-	-	-	No (X2)	-

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)	
Guzeldemir y cols.(43)	IL-1B (+3 954)	1	79,03	11,29	Si (OR)	Alelo 1: OR=29,6	
		2	20,96	88,7			
Qi Yan Li y cols. (40)		1	96,3	98,9	No	-	
		2	3,7	1,1			
Gonzales y cols. (37)		-	-	-	-	-	
Brett y cols. (44)		-	-	-	No (X2)	X	
Ayazi y cols. (42)		No trata de fenotipos					
Brett y cols. (44)		IL-6 (-174)	-	-	-	No (X2)	X
Jaradat y cols. (39)		IL-10 -(597)	C	78,8	84,3	No (X2)	X
			A	21,2	15,7		
	IL-10 (-1087)	G	56,5	59,5	No (X2)	X	
		A	43,5	43,5			

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Brett y cols. (44)	IL-10 (-627)		-		No (X2)	X
	IL-10 (-1082)		-		No (X2)	X
Reichert y cols. (41)	IL-12 (-1088)	A	81,3	78,8	No (X2)	X
		C	18,8	21,2		
Chaudhari y cols. (38)	IL-17 (-197)	A	68,57	30	SI (X2)	Alelo A: OR=5,1
		G	31,43	70		
Saravia y cols. (32)	IL-17A (rs2275913)	A	17.11	29.03	No (X2)	X
		G	82.89	70.97		
	IL-17F (rs763780)	T	96.05	96.61	No (X2)	X
		C	3.95	3.39		

Tabla 5. Resultados de los grupos caso y control en función del fenotipo.

V. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio a través de esta revisión sistemática ha sido de evaluar si existe una relación entre polimorfismos presentes en los genes que codifican para citocinas IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 y la periodontitis agresiva.

Se evaluaron distintos estudios (44, 41) con las mismas interleucinas para tener elementos de comparación, pero no fue posible realizar esta comparación en el caso de las IL-6 y IL-12, ya que únicamente obtuvimos un estudio analizable para cada una de ellas. En cuanto a las IL-10 y IL-17, pese a que obtuvimos dos estudios de cada una, éstos no analizan los mismos loci. La única interleucina en la que se ha podido llevar a cabo un estudio comparativo con 7 estudios ha sido la IL-1. De estos 5 definen con claridad los criterios de exclusión de los pacientes y en 2 de ellos no están bien definidos. De las características principales, cada estudio está claro sobre los criterios de exclusión de los pacientes excepto el estudio de *Brett y cols.* y *Gonzales y co.* que no precisan mucho.

En cuanto a los resultados obtenidos, nos planteamos qué papel juegan los polimorfismos en la aparición de la PA según si hablamos de PA localizada o generalizada, ya que 3 estudios tratan únicamente de la forma generalizada (37,40,41), 3 tratan también solamente de la forma localizada (38,39,40) y 2 estudios no toman en cuenta diferencia de ambas formas (32,35), y por último los estudios de *Kiani y cols.*, *Brett y cols.* y *Ayazi y cols.* no precisan si estudian una forma en particular o ambas.

También se debe señalar que varios autores excluyeron a los fumadores de sus estudios (38,37,39,42,43), otros los incluyeron sin separarles de los no fumadores (37,41) y, por último, los autores *Qi Yan y cols.*, *Moreira y cols.* y *Saravia y cols.* los incluyeron en sus estudios, pero hicieron comparaciones entre grupos fumadores y no fumadores, y ambos. En cuanto al estudio de *Brett y cols.*, no especifica si los pacientes son o no fumadores. En la discusión de los resultados, analizaremos la influencia del tabaco sobre el polimorfismo o sobre la periodontitis y sobre ambos.

La fisiología de la periodontitis se caracteriza por varias vías biológicas que conducen a una respuesta inflamatoria. En las enfermedades inflamatorias, la presencia de un infiltrado inflamatorio es responsable de la secreción de citoquinas que conducen a la destrucción del tejido periodontal (32). Aunque el agente causal de la periodontitis sea la placa bacteriana patógena, la progresión de la enfermedad depende de la producción y liberación de mediadores del huésped en respuesta a dichos los agentes patógenos y a los productos metabólicos (45), lo que significa que la propia destrucción del tejido periodontal se debe principalmente a respuestas auto inflamatorias (42). El 50% de la varianza de la población para condiciones periodontales, como la profundidad de sondaje y la pérdida de inserción, puede atribuirse a factores genéticos (41).

El papel de las citocinas como mediadores centrales de este proceso es de gran importancia y son objetivo de análisis en cuanto a su de correlación con la enfermedad (42).

Todos los genes examinados en esta revisión sistemática desempeñan un papel en la inflamación y la inmunidad, y de hecho pueden tener un papel en las respuestas inflamatorias alteradas frente a una periodontitis agresiva. Cada polimorfismo estudiado tiene efectos sobre la cantidad de proteína producida o la actividad de la proteína producida por cada gen (44).

La asociación entre la distribución de los genotipos y alelos y el riesgo de periodontitis agresiva se describe con más precisión a continuación.

La IL-1 A, citoquina pro-inflamatoria, es producida por diferentes tipos celulares del huésped en el medio periodontal en respuesta a los agentes patógenos y tiene diversa actividad biológica, con un efecto importante en la estimulación del recuento y la activación de los osteoclastos (45). Estudios recientes nos revelan que al bloquear simultáneamente la IL-1 y el TNF-a, se reduce de manera significativa la destrucción ósea periodontal (45).

En la presente revisión bibliográfica, de los 3 artículos, ninguno nos revela una asociación significativa entre el polimorfismo de IL-1A (-889) y el riesgo de periodontitis agresiva (44,46) y tampoco en su grado de severidad (45). Pese a que el hecho de ser fumador o no, parece no influir en los resultados (45), en el estudio de *Kiani y cols.* no tuvo en cuenta la diferencia entre fumadores y no fumadores y proponen que es un factor de riesgo considerable que tiene que ser evaluado en los estudios genéticos.

En cuanto al segundo locus estudiados para IL-1 A (+4845), solamente el estudio de *Guzeldemir y cols.* relata asociación entre su polimorfismo genético y fenotípico y el riesgo de periodontitis. Si comparamos con los dos estudios que no demostraron (37,40), hay que puntualizar que el estudio de *Guzeldemir y cols.*, se enfocó solamente en el tipo PAL mientras que los otros se enfocaron únicamente en la periodontitis generalizada. Se podrían también explicar las diferencias en cuanto a las conclusiones en función de las poblaciones estudiadas y el estado de fumador. Sin embargo, en el estudio de *Qi Yan y cols.*, hubo diferencias significativas en cuanto a la diferencia entre mujeres y varones: los OR para el genotipo A2/A2 y para el alelo A2 son respectivamente de 5,58 y 4,97, lo que nos indica que aumenta el riesgo de PA en varones. En este estudio hubo más mujeres incluidas en los pacientes de PA. En el estudio de *Guzeldemir y cols.*, hay más PAG en las mujeres que en los varones e igualmente una diferencia significativa en cuanto a la distribución del alelo A2 con un OR de 2,9, resultado que no cuadra con el estudio de *Gonzales y cols.* Nos dice que existen patrones secretores de IL-1 fundamentalmente diferente entre hombres y mujeres (40). El estudio de González no relata los criterios de exclusión, por lo cual los resultados pueden ser más complicados de interpretar en comparación a otros estudios.

La IL-1B, al igual que la IL-1 A, estimula muchas células para producir metaloproteinasas de matriz, prostaglandinas, además de afectar al metabolismo óseo, todo lo cual contribuye a la patogenia de la periodontitis según *Kiani y cols.* Ninguno de los estudios sobre la IL-1B (-511) revela asociación entre la distribución del polimorfismo y el riesgo de periodontitis en las poblaciones caucásicas y china. En el estudio de *Qi Yan y cols.*, se encontró una distribución alélica similar entre varones.

Se observó un efecto combinado significativo del alelo 2 de IL-1B (511) y el tabaquismo sobre PA, pero el estudio se llevó a cabo únicamente con 11 pacientes. Debería ampliarse el número de pacientes para poder confirmar esa relación (40).

De los estudios que tratan de la IL1B (+3954), solo 3 proporcionan una asociación entre polimorfismo genotípico y riesgos de periodontitis agresiva (42,43,44), mientras que en uno de ellos (44), esa correlación no vale para la distribución fenotípica. De estos 3 estudios, hay 2 en los que no está especificado

qué forma específica de PA se trató sin embargo *Guzeldemir y cols.* Especifican que se trató de PA localizada. Los estudios donde no hubo correlación genotípica y fenotípica (37,40), son estudios que trataban de la PAG generalizada.

Hablando todavía de la IL1, varios estudios (42,44,45), tratan de un genotipo compuesto. El primer estudio sobre la asociación entre los polimorfismos IL-1A (-889) y IL-1B (+3953), con enfermedades periodontales fue descrito *por Korman y cols. 1997*, y describió una asociación positiva entre la severidad de periodontitis y los genotipos compuestos de IL-1A y IL-1B. En el estudio de *Brett y cols.*, el análisis mostró que había una diferencia estadísticamente significativa entre sujetos con PAG y controles.

Otro estudio concluye que la PA fue más común en mujeres que en hombres, al igual que ocurre con el estudio de *Guzeldemir y cols.* El hecho de que haya una mayor frecuencia de PA en pacientes femenina podría explicarse por alteración hormonal, pubertad más temprana (42). En cuanto a la influencia del tabaquismo, se demostró que en caucásicos el tabaquismo junto con el genotipo IL-1B es un factor de riesgo para para la PA.

El polimorfismo de la IL-6, citocina proinflamatoria, no se asoció a diferencias significativas entre pacientes PAG y controles según *Brett y cols.* Una de las limitaciones importantes es que, en esta revisión sistemática, no hay otros estudios que traten de la IL-6 y a menudo no se pueden hacer comparaciones para establecer resultados más concluyentes. De este modo llegamos a nuestro primer límite de esta revisión sistemática. Hubiera sido interesante ver si en otras poblaciones, hay diferencias significativas. Con los datos de los que disponemos, no podemos decir que el polimorfismo de la IL-6 tenga relevancia en el riesgo de la PAG.

El estudio de polimorfismo de la IL-10, sobre las poblaciones caucásica y jordanoa, tampoco se asoció a riesgo de aparición de PAG. Sin embargo, no se compara el mismo locus de la IL-10, se estudia el locus (+1082) y los loci (-597 y -1087) en los estudios de *Brett y cols.* y *Jaradat y cols*, respectivamente. Se postula que la IL-10 puede contrarrestar los efectos negativos de las citoquinas proinflamatorias que conducen a la destrucción del tejido periodontal. Se sabe que fumar puede influir en la producción de IL-10, y por ello se incluyeron solo

pacientes no fumadores, mientras que *Brett y cols.* incluyeron ambos. Estos resultados están de acuerdo con estudios previos que tampoco establecen una relación. Se puede decir que los individuos con el alelo (-1087G) o el genotipo GG son mayores productores de IL-10 (39). La IL-10 proporciona un estímulo de proliferación de los linfocitos B e induce la secreción de IgM, IgA e IgE que pueden ayudar aún más en la eliminación de la infección al facilitar la opsonización del patógeno periodontal y permitir la fagocitosis por parte de los neutrófilos y así la infección alcanzar la homeostasis. Pero estos anticuerpos pueden fallar.

La interleucina IL-12 desempeña un papel en la promoción de la respuesta de los linfocitos T helper durante la respuesta inflamatoria. También es importante para la producción de anticuerpos, y tiene un papel en la homeostasis del hueso alveolar. EL polimorfismo en (-1188) es responsable de los diferentes niveles de producción de la IL-12 (alto, medio, bajo) y es por lo tanto posiblemente responsable del riesgo de presentar periodontitis agresiva. En el único estudio sobre la IL-12 incluido en esta revisión sistemática, no se establece asociación entre el polimorfismo del locus estudiado y el diagnóstico de la PAG. En este estudio no se mezclaron los pacientes de tipos localizados y generalizados. Se puede decir que el genotipo IL-12 AA presenta mayor susceptibilidad a la gingivitis como consecuencia de la baja producción de citoquinas (41).

La IL-17 puede desempeñar un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad periodontal, se sabe que aumenta la respuesta inflamatoria en el tejido periodontal (38). La IL-17 participa en la activación de los linfocitos T, de los fibroblastos, de los osteoclastos y en la maduración de las células dendríticas. (32). El estudio de *Chaudhari y cols.* sobre la población india concluye que el papel del gen IL-17 A (-197 A/G) se asocia significativamente con la periodontitis agresiva localizada, y que la presencia del alelo A del gen IL-17 A (-197 A/G) puede considerarse un factor de riesgo para la periodontitis localizada. En el estudio de *Saravia y cols.* no hubo diferencia respecto a cuando se excluyen los fumadores para la IL-17 A en cuanto a la distribución de los genotipos y de los fenotipos. En cuanto a IL-17A Y IL-17F en los grupos con fumadores no hubo diferencias significativas.

La búsqueda de marcadores genéticos asociados con la severidad y la susceptibilidad de la enfermedad periodontal ha recibido una atención considerable últimamente. En particular, los polimorfismos en moléculas que codifican genes del sistema de defensa del huésped se han considerado como posibles marcadores genéticos. Las variantes alélicas de un gen específico pueden causar una mayor o menor producción de la molécula, y así influir sobre la aparición, o asociarse como factor de riesgo a ciertas enfermedades, pero *Guzeledemir y cols.*, nos precisa que la importancia de los polimorfismos genéticos en las enfermedades periodontales se considera más como factor de riesgo y no como criterio de diagnóstico. Sin embargo, la identificación de los genes y de los cromosomas responsables de las enfermedades periodontales nos podría permitir tratar los pacientes por terapia génica.

En la presente revisión, nos fijamos únicamente en los estudios de ciertas interleucinas que desempeñan un papel en la periodontitis, sin embargo, no entraron en el análisis el estudio de los receptores de interleucinas como por ejemplo el IL-1RN. Es un inhibidor natural del efecto proinflamatorio de IL-1A y IL-1B que modula una variedad de respuestas inmunitarias (40).

Esta revisión sistemática engloba 11 estudios que tienen cada uno características diferentes y, en primer lugar, las poblaciones estudiadas. Entonces se comparan el polimorfismo, pero entre poblaciones diferentes. También según los estudios, o se estudia las PAG, o la PAL o ambas, y a lo mejor entran diferencias en cuanto a los resultados. Lo idóneo sería un metaanálisis para cada población con las mismas características: mismo tipo de PA, mismo estado de fumador, sobre hombre o sobre mujeres ya que hemos visto que podrían cambiar los resultados en función del sexo.

La presente revisión nos proporciona información y comparaciones sobre la influencia de los polimorfismos en la aparición de la periodontitis pero es incompleto por falta de estudios que nos permitan hacer más comparaciones entre sí.

VI. CONCLUSION

En esta revisión sistemática se han estudiado los genes que codifican para las interleucinas implicadas directamente o indirectamente en la periodontitis agresiva que son los genes de la IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 y IL-17. Se reveló que los siguientes polimorfismos de la IL-1A (-889), IL-1B (-511), IL-6 (-174), IL-10 (-597), (-627), (-1082), (-1087), no tienen relevancia en la aparición de la periodontitis agresiva. Sin embargo, para la IL-1A (+4845), la IL-1B (+3954) y la IL-17 (-197) pueden haber una relación significativa en cuanto a la aparición de la enfermedad periodontal agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf HF, Hassell TM. Atlas a color de Periodontología. Caracas: AMOLCA; 2009.
2. Lang NP, Lindhe J, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. Periodontología Clínica E Implantología Odontológica. Buenos Aires ; Madrid etc.: Editorial Médica Panamericana; 2017.
3. Berkovitz BKB. Periodontal ligament: Structural and clinical correlates. Dental Update. 2004;31(1):46–54.
4. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic disease prevention and control. Periodontol 2000 2012;60:15-39
5. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. J Periodontol, 2008;8(Suppl):1577-84.
6. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - introduction and key changes from the 1999 classification. Journal of Periodontology. 2018;89.
7. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Annals of Periodontology. 1999;4(1):1–6.
8. Caton J. Periodontal diagnosis and diagnostic aids. In: *World Workshop in Clinical Periodontics*. Chicago: American Academy of Periodontology; 1989:11–122.
9. Papapanou PN, Sanz M, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S162–S170.
10. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S149–S161.
11. Emingil G, Berdeli A, Baylas H, Saygan BH, Gurkan A, Kose T, et al. Toll-like receptor 2 and 4 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:1968-77.

12. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000* 2010;53:12-27.
13. José Luis Perez Arellano. Manual de patología general - 6. Ed, Elsevier Masson ; 2006.
14. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med.* 2007;13:851–856.
15. Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: A review. *J Periodontol* 1993;64:416-31. 11
16. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996;87:2095-2147.
17. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519–550-17.
18. Nibali L, D’Aiuto F, Donos N, Griffiths GS, Parkar M, Tonetti MS, et al. Association between periodontitis and common variants in the promoter of the interleukin-6 gene. *Cytokine* [Internet]. 2009;45(1):50–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.10.016>
19. O’Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C (2010). Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev* 223: 114–131.
20. Paul G, Khare V, Gasche C (2011). Inflamed gut mucosa: downstream of interleukin-10. *Eur J Clin Invest*, doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02552.x.
21. Sabat R, Grützmacher G, Warszawska K et al (2010). Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 21: 331–344.
22. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O’Garra A (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 147: 3815–3822.
23. Jenkins JK, Malyak M, Arend WP (1994). The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res* 13: 47–54.
24. Maynard CL, Weaver CT (2008). Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell mediated immune regulation. *Immunol Rev* 226: 219–233.

25. Mok CC, Lanchbury JS, Chan DW, Lau CS (1998). Interleukin-10 promoter polymorphisms in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 41: 1090–1095.
26. Couper KN, Blount DG, Riley EM (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 180: 5771–5777.
27. Couper KN, Blount DG, Riley EM (2008). IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 180: 5771–5777.
28. Eskdale J, Gallagher G, Verweij CL, Keijsers V, Westendorp RG, Huizinga TW (1998). Interleukin-10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 9465–9470.
29. Saraiva M, Vieira P, O’Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med* [Internet]. 2020;217(1):jem.20190418. Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20190418>
30. Bazzoni F, Tamassia N, Rossato M, Cassatella MA (2010). Understanding the molecular mechanisms of the multifaceted IL-10-mediated antiinflammatory response: lessons from neutrophils. *Eur J Immunol* 40: 2360–2368.
31. Robati M, Ranjbari A, Ghafourian Boroujerdnia M, Chinipardaz Z. Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 serum levels in generalized aggressive periodontitis. *Iran J Immunol* [Internet]. 2011;8(3):170–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20190418>
32. Saraiva AM, Alves e Silva MRM, Correia Silva J de F, da Costa JE, Gollob KJ, Dutra WO, et al. Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. *Hum Immunol* [Internet]. 2013;74(2):207–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2012.10.026>
33. Mout R, Willemze R, Landegent JE. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (IL4). *Nucleic Acids Res* 1991;19:3763.
34. Yoshie H, Kobayashi T, Tai H, Galicia JC. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol* 2000 2007;102-32

35. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 10, 89 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
36. CASP Brice R. Casp checklists. CASP - Critical Appraisal Skills Programme. 2020. Disponible en: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
37. Gonzales JR, Michel J, Rodríguez EL, Herrmann JM, Bödeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis: IL-1 genotypes in aggressive periodontitis. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2003;111(5):395–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0722.2003.00071.x>
38. Chaudhari HL, Warad S, Ashok N, Baroudi K, Tarakji B. Association of Interleukin-17 polymorphism (-197G/A) in chronic and localized aggressive periodontitis. *Braz Oral Res* [Internet]. 2016;30(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0026>
39. Jaradat SM, Ababneh KT, Jaradat SA, Abbadi MS, Taha AH, Karasneh JA, et al. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis: IL-10 polymorphisms and periodontitis. *Oral Dis* [Internet]. 2012;18(3):271–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01872.x>
40. Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB, et al. Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol* [Internet]. 2004;75(12):1627–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2004.75.12.1627>
41. Reichert S, Machulla HKG, Klapproth J, Zimmermann U, Reichert Y, Gläser C, et al. Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens. *J Periodontol* [Internet]. 2008;79(8):1434–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.070637>
42. Ayazi G, Pirayesh M, Yari K. Analysis of interleukin-1 β gene polymorphism and its association with generalized aggressive periodontitis disease. *DNA Cell Biol* [Internet]. 2013;32(7):409–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/dna.2012.1905>

43. Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* [Internet]. 2008;50(2):151–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.2334/josnurd.50.151>
44. Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, Tomaz M, Parkar M, D’Aiuto F, et al. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *J Dent Res* [Internet]. 2005;84(12):1149–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/154405910508401211>
45. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontal Res* [Internet]. 2007;42(1):23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00910.x>
46. Kiani, Z., Tavakkol-Afshari, J., Hojjat, H., Arab, H. R., Radvar, M., Sadeghizadeh, M., & Ebadian, A. R. (2009). Polymorphism of IL-1alpha(-889) gene and its association with aggressive periodontitis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 8(2), 95–98. <https://doi.org/08.02/ijaai.9598>

ANEXOS

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	2
INTRODUCCION			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	18
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	18
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y como se agruparon los estudios para la síntesis.	20
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	21
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	21
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuantos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaciones utilizadas en el proceso.	24
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuantos revisores recopilaban datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	25
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	25
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuantos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	/
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n. 5).	/
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	/
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	/
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificarla presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	/
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta regresión).	/

13f Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis. /

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	/
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	/
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	27
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplieran con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	69
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	30
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	34
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	/
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	34
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	/
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	34
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	/
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	34
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	/
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	53
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	60
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	60
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	/
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	/
	24b	Indique donde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	/
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	/
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	/
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	/
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y donde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	/

1 *Journal section : Periodoncy*

2 *Publication type : review*

3

4 **INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DE LAS INTERLEUCINAS Y**
5 **APARICIÓN DE PERIODONTITIS AGRESIVA: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

6

7 **Lucas Fillatreau¹, Lara Milián Medina²**

8 ¹ Estudiante de odontología en la Universidad Europea de Valencia, España

9 ² Profesor en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España

10

11 **ABSTRACT**

12 Background: Aggressive periodontitis is mainly characterised by gingival
13 inflammation and destruction of the alveolar bone. There are two forms of
14 periodontitis, the chronic form and the aggressive form. The immuno-
15 inflammatory response in the pathogenesis of aggressive periodontitis is initiated
16 and developed by the release of a variety of interleukins.

17 Objective: The aim of this review was to study the gene clusters coding for
18 interleukins involved in aggressive periodontitis and to assess whether
19 polymorphisms of these interleukins have an impact on aggressive periodontal
20 disease.

21 Material and Method: A systematic review was performed following PRISMA
22 guidelines with an electronic search until 21 February 2022. Two authors
23 screened them for eligibility. Caspe was used to assess the risk of bias in the
24 studies.

25 Results: Eleven articles were included. All studies evaluated polymorphisms of
26 interleukins IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 at different locus by PCR in healthy
27 patients and in patients with periodontitis and analysed whether these
28 polymorphisms have relevance in the occurrence of aggressive periodontitis.

29 Conclusion: In this systematic review, the genes coding for interleukins directly
30 or indirectly implicated in aggressive periodontitis are the IL-1, IL-6, IL-10, IL-12
31 and IL-17 genes. It was revealed that polymorphism of IL-1A (-889), IL-1B (-511),
32 IL-6 (-174), IL-10 (-597), (-627), (-1082), (-1087), has no relevance in the
33 occurrence of aggressive periodontitis. However, IL-1A (+4845), IL-1B (+3954)

1 and IL-17 (-197) may have a significant influence on the occurrence of aggressive
2 periodontal disease.

3 **INTRODUCCIÓN**

4 La periodontitis es una de las enfermedades más comunes en las poblaciones
5 adultas de todo el mundo (1) y se define como una patología multifactorial, que
6 resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos. Es una enfermedad
7 oral inflamatoria crónica que destruye progresivamente el aparato de soporte de
8 los dientes. La periodontitis agresiva (PA) es una enfermedad periodontal rara
9 con una baja prevalencia en la población general. Suele afectar a personas
10 sistemáticamente sanas con una edad inferior a 35 años. Se diferencia de la
11 periodontitis crónica en distintos parámetros: la edad de aparición, su rápida
12 progresión, la gravedad de la enfermedad, su flora subgingival, las diferencias
13 en la respuesta del huésped, cambios en la respuesta al tratamiento, y
14 características de transmisión familiar de la enfermedad (2,3). Se consideran dos
15 formas de la enfermedad según varias características clínicas y de laboratorio
16 específicas: la periodontitis localizada (PAL) y la periodontitis agresiva
17 generalizada (PAG) (4).

18 La expresión y la progresión de la enfermedad reflejan la interacción entre las
19 bacterias, el sistema inmunitario del huésped y los factores ambientales (5) en
20 donde la destrucción de los tejidos se debe a la respuesta del microbiota
21 patógeno individual específica. La primera evidencia directa de que los
22 mecanismos de la inmunidad adaptativa o humoral desempeñan un papel en la
23 patogenia de la inflamación periodontal fue en 1965, con Brandtzaeg y cols. Sin
24 embargo, fue cinco años más tarde que Ivanyi y cols destacaron el papel de la
25 inmunidad celular. Más tarde, otros estudios revelaron que, en una lesión de
26 periodontitis propiamente dicha, intervienen en mayor parte los linfocitos B y
27 plasmocitos, lo que es relevante de una defensa inmune humoral (4).

28 En la actualidad se han descrito 25 tipos de interleucinas. Las interleucinas que
29 tienen un papel en la periodontitis agresiva son: IL-1 y IL-6 (citocinas
30 proinflamatorias), IL-4 (citocina implicada en la diferenciación de los LTh2), IL-10
31 (citocinas antiinflamatorias), IL-12, IL-17 (citocina proinflamatoria y efectora de
32 LTh19) (6).

1 Las diferencias individuales en el inicio y progresión de la enfermedad
2 periodontal tienen un componente genético, como se ha demostrado en muchos
3 estudios (7).

4 La mayor parte de los estudios genéticos sobre la periodontitis se han
5 concentrado en los polimorfismos genéticos que tienen funciones en la
6 inmunidad o el metabolismo como citocinas, receptores de reconocimiento de
7 antígenos, receptores de superficie celular y enzimas (7). Ciertas formas de
8 cambios en el código genético pueden resultar en cambios en la función o
9 liberación de las moléculas codificadas. Esto puede resultar en una mayor
10 gravedad de la enfermedad o una mayor susceptibilidad a la enfermedad (8,6).

11 En varios estudios realizados en familias indican que la prevalencia de la PAG
12 es desproporcionadamente elevada en algunas de ellas, en las que el porcentaje
13 de hermanos afectados puede llegar al 40/50 %. Una agregación tan notable de
14 casos familiares señala que los factores genéticos pueden ser importantes en la
15 susceptibilidad a la periodontitis agresiva (4).

16 El objetivo de esta revisión es evaluar los grupos de genes que codifican para
17 las interleucinas, grupos específicos de citoquinas, implicadas en la periodontitis
18 agresiva. La revisión se centra en el estudio de los polimorfismos que afectan a
19 dichas interleucinas, y su relación en el desarrollo de la periodontitis agresiva. El
20 objetivo específico es de entender cuál es el impacto o la relevancia de los
21 polimorfismos sobre la periodontitis agresiva.

22 **MATERIALES Y METODOS**

23 Los criterios de selección PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic
24 Review and Meta-Análisis) se utilizan para esta revisión sistemática (9).

25 **PICO**

26 La pregunta clínica se crea utilizando el formato de Población, Intervención y
27 Resultados (PIO).

28 Población: pacientes que participaron en los estudios sobre polimorfismos
29 genéticos en la periodontitis agresiva.

30 Intervención: análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa de genes
31 que codifican para citocinas.

32 Resultados (O): relación de esos genes estudiados mediante PCR con el
33 desarrollo de la periodontitis agresiva.

34 **Criterios de inclusión:**

1 Estudios sobre resultados obtenidos en cuanto a la relación entre los
2 polimorfismos genéticos de los genes que codifican para interleucinas
3 involucrados en la enfermedad periodontal agresiva. Respecto a la periodontitis
4 agresiva, se incluyen los artículos que tratan de periodontitis agresiva
5 generalizada y/o localizada. Ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorios
6 realizados. Pacientes mayores. Estudios publicados entre el 01/01/2002 y el
7 21/02/22. Estudios en inglés, español y francés.

8 **Criterios de exclusión:**

9 Revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, editoriales, casos clínicos con
10 1 paciente. Otras áreas de odontología o de salud. Patologías, condiciones
11 físicas, hábitos. Recursos específicos o materiales. Zona exclusiva anatómica.
12 Revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, editoriales, casos clínicos con
13 un paciente. Otros áreas de la odontología como la implantología y peri-
14 implantología. Estudios sobre animales, bacterias, ex vivo. Estudios que no
15 tratan de poliformorfismo o del tipo agresivo o que tratan de los tratamientos de
16 la periodontitis agresiva.

17 **Fuentes de información y estrategia de búsqueda:**

18 Se realizó una búsqueda electrónica en Pubmed, Medline y Scopus en bases de
19 datos para encontrar artículos publicados hasta el 21 de febrero de 2022. Se
20 utilizaban las siguientes combinaciones de términos MeSH de búsqueda:

21 (Periodontitis AND gene) (periodontitis AND gene AND polymorphism AND
22 aggressive) NOT (systematic review or meta-analysis) NOT (case study) NOT
23 (review of literature or literature review) NOT (animal). Se eliminaron los
24 duplicados.

25 **Selección de estudios:**

26 La selección de estudios se completa en dos fases. En la primera fase, la
27 idoneidad de los artículos en función de los criterios de selección fue
28 determinada por dos investigadores independientes tras cribar los títulos y
29 resúmenes de los estudios identificados en todas las bases de datos
30 electrónicas. En la segunda fase, los artículos a texto completo fueron evaluados
31 por los revisores para aprobar su selección final. Cualquier desacuerdo se
32 resolvió a través de una discusión, y una tercera persona participó cuando fue
33 necesario.

34 **Proceso de recopilación de datos y elementos de datos:**

1 La recopilación de datos estuvo a cargo de los autores, y toda la información se
2 analizó para verificar la integridad de los datos recuperados. Los desacuerdos
3 entre los investigadores se resolvieron reexaminando los estudios hasta llegar a
4 un acuerdo. La extracción de datos incluyó los siguientes ítems: información
5 general (nombre de los autores, año de publicación y tipo de estudio), el número
6 de pacientes incluidos con sus características, criterios de exclusión de los
7 pacientes, método de relevancia del polimorfismo, métodos de análisis de los
8 resultados, y por último sobre qué definición de la periodontitis agresiva se
9 establece el estudio.

10 **Riesgo de sesgo en estudios:**

11 La calidad de los estudios de caso y control se evaluó utilizando la lista de
12 verificación de evaluación crítica CASPe (10).

13 **RESULTADOS**

14 **Selección de estudios:**

15 La búsqueda inicial identifica 161 estudios. Se eliminan los duplicados y,
16 después de seleccionar los títulos/resúmenes y de acuerdo con los criterios de
17 inclusión, se revisan 49 estudios. Finalmente, se seleccionan un total de 11
18 estudios para esta revisión (Figura).

19 **Características de los estudios:**

20 De los 11 estudios incluidos, son todos estudios de tipo caso y control. Se analiza
21 el polimorfismo de las interleucinas 1, 6, 10, 12 y 17 sobre 1712 pacientes
22 mediante reacción de polimerización en cadena (PCR). De los estudios
23 seleccionados, 6 estudiaron la influencia del polimorfismo en IL-1A (-889 y
24 +4845) sobre la periodontitis agresiva (11,12,13,14,15,16), 5 estudios evaluaron
25 la IL-1B (-511 y +3945) (11,12,13,14,17), 1 estudio la IL-6 (-174) (14), 2 estudios
26 la IL-10 (-1087, -597 y -627) (18,14), 1 estudio la IL-12 (-1188) (19) y 2 estudios
27 la IL-17 (20,21). Se evaluaron las interleucinas tomando en cuenta la raza, la
28 edad y varios criterios de exclusión como el embarazo o lactancia, antecedentes
29 de virus, antecedentes de periodontitis severa, los pacientes con tratamientos
30 farmacológicos, con trastornos sistémicos, con tratamientos con ortodoncia o
31 con patología oral, excepto pacientes con periodontitis.

32 En cuanto al método diagnóstico de la periodontitis agresiva, 8 estudios se basan
33 en la propia definición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y
34 Condiciones Periodontales de 1999 (20,21,18,12,19,14,15). Solamente dos

1 estudios (20,15) incluyen las dos formas, PAL y PAG. Otros 3 estudios tratan
2 solo de la PAL (21,18,13), 3 otros estudios también tratan únicamente de PAG
3 (11,12,19). En cuanto a los métodos analíticos, se utiliza la prueba de chi-
4 cuadrado para comprobar las distribuciones genotípicas entre los grupos PAG
5 y controles.

6 **Evaluación del riesgo de sesgo:**

7 Cada estudio caso y control se evalúa con la guía Caspe (10), las mediciones
8 oscilan entre 10 y 11 puntos.

9 **Síntesis de los estudios revisados:**

10 **IL-1A:** 6 artículos estudian la influencia del polimorfismo genético de la
11 interleucina en dos loci -889 (C/T) y +4845 (G/T) sobre la periodontitis agresiva.
12 De los 3 estudios que tratan del polimorfismo en (-889), ninguno revela una
13 diferencia significativa en la distribución de los genotipos y alelos entre pacientes
14 con PAG y los controles (14,15,16). Respecto al polimorfismo del locus (+4845),
15 solo uno (13) de los 3 estudios sobre ese locus (13) revela una diferencia
16 significativa en cuanto a la distribución de los genotipos entre pacientes y
17 controles. Nos confirma también una relación entre la distribución de los alelos y
18 la PAG con un odd ratio (OR) para el alelo 2 en el grupo de PAG de 2,928 y un
19 $p=0,01$. En los otros 2 estudios no se encuentran diferencias significativas en la
20 distribución de genotipos y fenotipos en los estudios de *Qi Yan y cols(12)* , y
21 *Gonzales y cols(11)*.

22 **IL-1B:** 5 artículos estudian la influencia del polimorfismo genético de la
23 interleucina en dos loci -511 (C/T) y +3954 (C/T). De los dos estudios que tratan
24 del polimorfismo en (-511), ninguno revela una diferencia significativa en las
25 distribuciones de los genotipos y alelos entre pacientes con PAG y controles
26 (12,14). En cuanto al polimorfismo del locus (+3954), 3 estudios de 5 revelan una
27 asociación positiva entre la distribución de los genotipos y el riesgo de
28 periodontitis agresiva (42,13,17). Además, en el estudio de *Guzeldemir y*
29 *cols.(13)*, se calculó un OD para el alelo 2 en el grupo de PAG de 29,615 (IC a
30 95 % (10,936-80,202), $P < 0,0001$), lo que significa que hay una relación
31 significativa. El estudio de *Brett y cols.(14)* aunque que revela asociación entre
32 genotipos y enfermedad, no revela asociación entre fenotipos y diagnóstico de
33 PA. El estudio de *Ayazi y cols.(17)*, solo habla de genotipos.

1 **IL-6:** El único estudio de IL-6 (-174 G/C) no revela diferencias estadísticamente
2 significativas en la distribución genotípica y fenotípica entre pacientes con
3 periodontitis agresiva y pacientes controles (14).

4 **IL-10:** El estudio de *Brett y cols.(14)* sobre el polimorfismo de IL-10 (-627 y -
5 1082) no refiere diferencias significativas en cuanto a la distribución de genotipos
6 y alelos entre los grupos pacientes y controles. El estudio de *Jaradat y cols.(18)*
7 sobre el polimorfismo de IL-10 (-1087 y -597) tampoco revela diferencias
8 significativas para estos marcadores.

9 **IL-12:** El estudio de la IL-12 (-1188) de *Jaradat y cols.(18)* no revela diferencias
10 significativas en la distribución de los genotipos y alelos entres los grupos
11 estudiados.

12 **IL-17:** El estudio de *Chaudarhi y cols.(21)* sobre la IL-17 (-197) revela que existe
13 una diferencia significativa en la distribución de los genotipos entre pacientes con
14 periodontitis agresiva y controles. También existe una diferencia
15 estadísticamente significativa en la distribución de los alelos siendo el OR para
16 el alelo A frente al alelo G es de 5,1 entre pacientes con PAG y pacientes
17 controles. El estudio de *Saravia y cols.(20)* sobre el polimorfismo de IL-17A Y
18 IL17F no revela diferencia significativa en la distribución de los genotipos y alelos
19 entres pacientes y controles.

20 **DISCUSIÓN**

21 En esta revisión se compararon distintos estudios con las mismas interleucinas
22 para tener elementos de comparación, pero no fue posible realizar esta
23 comparación en el caso de las IL-6 y IL-12, ya que únicamente obtuvimos un
24 estudio analizable para cada una de ellas. En cuanto a la IL-10 y IL-17, pese a
25 que obtuvimos dos estudios de cada una, éstos no analizan los mismos loci. La
26 única interleucina en la que se ha podido llevar a cabo un estudio comparativo
27 con 7 estudios ha sido la IL-1. De estos 5 definen con claridad los criterios de
28 exclusión de los pacientes y en 2 de ellos no están bien definidos. De las
29 características principales, cada estudio está claro sobre los criterios de
30 exclusión de los pacientes excepto el estudio de *Brett y cols.(14)* y *Gonzales y*
31 *cols.(11)* que no precisan mucho. En cuanto a los resultados obtenidos, nos
32 planteamos qué papel juegan los polimorfismos en la aparición de la PA según
33 si hablamos de PA localizada o generalizada, ya que 3 estudios tratan

1 únicamente de la forma generalizada (11,12,19), 3 tratan también solamente de
2 la forma localizada (21,19,12) y 2 estudios no toman en cuenta diferencia de
3 ambas formas (32,35), y por último los estudios de *Kiani y cols.(16)*, *Brett y*
4 *cols.(14)* y *Ayazi y cols.(17)* no precisan si estudian una forma en particular o
5 ambas. También se debe señalar que varios autores excluyeron a los fumadores
6 de sus estudios (21,11,39,17,13), otros los incluyeron sin separarles de los no
7 fumadores (11,19) y, por último, los autores *Qi Yan y cols.(12)*, *Moreira y*
8 *cols.(15)* y *Saravia y cols.(20)* los incluyeron en sus estudios, pero hicieron
9 comparaciones entre grupos fumadores y no fumadores, y ambos. En cuanto al
10 estudio de *Brett y cols.(14)* no especifica si los pacientes son o no fumadores.
11 En la presente revisión de los 3 artículos que tratan de la IL-1A, ninguno nos
12 revela una asociación significativa entre el polimorfismo de IL-1A (-889) y el
13 riesgo de periodontitis agresiva (14,16) y tampoco en su grado de severidad (15).
14 Pese a que el hecho de ser fumador o no, parece no influir en los resultados (15),
15 en el estudio de *Kiani y cols.(16)* no tuvo en cuenta la diferencia entre fumadores
16 y no fumadores y proponen que es un factor de riesgo considerable que tiene
17 que ser evaluado en los estudios genéticos. En cuanto al segundo locus
18 estudiados para IL-1 A (+4845), solamente el estudio de *Guzeldemir y cols.(13)*
19 encuentra asociación entre su polimorfismo genético y fenotípico y el riesgo de
20 periodontitis. Si comparamos con los dos estudios que no demostraron dicha
21 asociación (11,12), hay que puntualizar que el estudio de *Guzeldemir y cols.(13)*
22 se enfocó solamente en el tipo PAL mientras que los otros se enfocaron
23 únicamente en la periodontitis generalizada. En el estudio de *Guzeldemir y*
24 *cols.(13)* hay más PAG en las mujeres que en los varones e igualmente una
25 diferencia significativa en cuanto a la distribución del alelo A2 con un OR de 2,9,
26 resultado que no cuadra con el estudio de *Gonzales y cols.(11)*. Ninguno de los
27 estudios sobre la IL-1B (-511) revela asociación entre la distribución del
28 polimorfismo y el riesgo de periodontitis en las poblaciones caucásicas y
29 china. En el estudio de *Qi Yan y cols.(12)*, se encontró una distribución alélica
30 similar entre varones. Se observó un efecto combinado significativo del alelo 2
31 de IL-1B (511) y el tabaquismo sobre PA, pero el estudio se llevó a cabo
32 únicamente con 11 pacientes. Debería ampliarse el número de pacientes para
33 poder confirmar esa relación (12). De los estudios que tratan de la IL1B (+3954),
34 solo 3 proporcionan una asociación entre polimorfismo genotípico y riesgos de

1 periodontitis agresiva (17,13,14), mientras que en uno de ellos (14), esa
2 correlación no vale para la distribución fenotípica. De estos 3, hay 2 en los que
3 no está especificado qué forma específica de PA se trató sin embargo
4 *Guzeldemir y cols.(13)* especifican que se trató de PA localizada. Los estudios
5 donde no hubo correlación genotípica y fenotípica (12,12), son estudios que
6 trataban de la PAG generalizada. En el estudio de *Brett y cols.(14)*, el análisis
7 mostró que había una diferencia estadísticamente significativa entre sujetos
8 con PAG y controles. El polimorfismo de la IL-6, citocina proinflamatoria, no se
9 asoció a diferencias significativas entre pacientes PAG y controles según *Brett*
10 *y cols.(14)* Una de las limitaciones importantes es que, en esta revisión
11 sistemática, no hay otros estudios que traten de la IL-6 y a menudo no se pueden
12 hacer comparaciones para establecer resultados más concluyentes. Hubiera
13 sido interesante ver si en otras poblaciones, hay diferencias significativas. Con
14 los datos de los que disponemos, no podemos decir que el polimorfismo de la IL-
15 6 tenga relevancia en el riesgo de la PAG. El estudio de polimorfismo de la IL-
16 10, sobre las poblaciones caucásica y jordana, tampoco se asoció a riesgo de
17 aparición de PAG. Sin embargo, no se compara el mismo locus de la IL-10, se
18 estudia el locus (+1082) y los loci (-597 y -1087) en los estudios de *Brett y*
19 *cols.(14)* y *Jaradat y cols.(18)* respectivamente. Se postula que la IL-10 puede
20 contrarrestar los efectos negativos de las citoquinas proinflamatorias que
21 conducen a la destrucción del tejido periodontal. La IL-10 proporciona un
22 estímulo de proliferación de los linfocitos B e induce la secreción de IgM, IgA e
23 IgE que pueden ayudar aún más en la eliminación de la infección al facilitar la
24 opsonización del patógeno periodontal y permitir la fagocitosis por parte de los
25 neutrófilos y así la infección alcanzar la homeostasis. En el único estudio sobre
26 la IL-12 incluido en esta revisión sistemática, no se establece asociación entre el
27 polimorfismo del locus estudiado y el diagnóstico de la PAG. En este estudio no
28 se mezclaron los pacientes de tipos localizados y generalizados. Se puede decir
29 que el genotipo IL-12 AA presenta mayor susceptibilidad a la gingivitis como
30 consecuencia de la baja producción de citoquinas (19). El estudio de *Chaudhari*
31 *y cols.(21)* sobre la población india concluye que el papel del gen IL-17 A (-197
32 A/G) se asocia significativamente con la periodontitis agresiva localizada, y que
33 la presencia del alelo A del gen IL-17 A (-197 A/G) puede considerarse un factor

1 de riesgo para la periodontitis localizada. En el estudio de *Saravia y cols.*(20) no
2 hubo diferencia respecto a cuando se excluyen los fumadores para la IL-17 A en
3 cuanto a la distribución de los genotipos y de los fenotipos. En cuanto a IL-17A
4 Y IL-17F en los grupos con fumadores no hubo diferencias significativas. En la
5 presente revisión, nos fijamos únicamente en los estudios de ciertas
6 interleucinas que desempeñan un papel en la periodontitis, sin embargo, no
7 entraron en el análisis el estudio de los receptores de interleucinas como por
8 ejemplo el IL-1RN. Es un inhibidor natural del efecto proinflamatorio de IL-1A y
9 IL-1B que modula una variedad de respuestas inmunitarias (12).

10 Esta revisión sistemática cuenta 11 estudios que tienen cada uno características
11 diferentes. Lo idóneo sería un metaanálisis para cada población con las mismas
12 características: mismo tipo de PA, mismo estado de fumador, sobre hombre o
13 sobre mujeres ya que hemos visto que podrían cambiar los resultados en
14 función del sexo. La revisión nos relata informaciones y comparaciones sobre la
15 influencia de los polimorfismos en la aparición de la periodontitis, pero es
16 incompleto por falta de estudios que nos permitan hacer más comparaciones
17 entre sí.

18 En esta revisión sistemática, los genes que codifican para las interleucinas
19 implicadas directamente o indirectamente la periodontitis agresiva son los genes
20 de la IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 y IL-17. Se revelo que el polimorfismo de la IL-1A (-
21 889), IL-1B (-511), IL-6 (-174), IL-10 (-597), (-627), (-1082), (-1087), no tiene
22 relevancia en la aparición de la periodontitis agresiva. Sin embargo, para la IL-
23 1A (+4845), la IL-1B (+3954) y la IL-17 (-197) pueden tener una influencia
24 significativa en cuanto a la aparición de la enfermedad periodontal agresiva.

25 **Bibliografía**

- 26 1. Petersen PE, Ogawa H. The global burden of periodontal disease: Towards integration with chronic
27 disease prevention and control. *Periodontol 2000* 2012;60:15-39.
- 28 2. Emingil G, Berdeli A, Baylas *et al.* Toll-like receptor 2 and 4 gene polymorphisms in generalized
29 aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:1968-77.
- 30 3. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis.
31 *Periodontol 2000* 2010;53:12-27.
- 32 4. Lang NP, Lindhe J, Berglundh T, Giannobile WV, Sanz M. *Periodontología Clínica E Implantología*
33 *Odontológica*. Buenos Aires ; Madrid etc.: Editorial Médica Panamericana; 2017.
- 34 5. Offenbacher S, Barros SP. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol*, 2008;8(Suppl):1577-84.
- 35 6. José Luis Perez Arellano. *Manual de patología general* - 6. Ed, Elsevier Masson ; 2006.

- 1 7. Yoshie H, Kobayashi T. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontol 2000* 2007;102-
- 2 32
- 3 8. Emingil G, Berdeli A, Baylas H, Saygan BH, Gurkan A, Kose T, *et al.* Toll-like receptor 2 and 4 gene
- 4 polymorphisms in generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:1968-77.
- 5 9. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for
- 6 reporting systematic reviews. *Syst Rev* 10, 89 (2021).
- 7 10. Brice R. Casp checklists. CASP - Critical Appraisal Skills Programme. 2020.
- 8 11. Gonzales JR, Michel J, Rodríguez EL, Herrmann JM, Bödeker RH, Meyle J. Comparison of interleukin-
- 9 1 genotypes in two populations with aggressive periodontitis: IL-1 genotypes in aggressive periodontitis. *Eur*
- 10 *J Oral Sci*
- 11 12. Li QY. Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive
- 12 periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol* [Internet]. 2004;75(12):1627–35.
- 13 13. Guzeldemir E Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in Turkish patients with
- 14 localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* [Internet]. 2008;50(2):151–9.
- 15 14. Brett PM, Zygogianni P, Griffiths GS, *et al.* Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic
- 16 periodontitis. *J Dent Res* [Internet]. 2005;84(12):1149–53.
- 17 15. Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO. The IL1A (-889) gene polymorphism is
- 18 associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodontal Res* [Internet].
- 19 2007;42(1):23– 30.
- 20 16. Kiani, Z., Tavakkol-Afshari, J. Polymorphism of IL-1 α (-889) gene and its association with aggressive
- 21 periodontitis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology*, 8(2), 95–98.
- 22 <https://doi.org/08.02/ijaa.9598>
- 23 17. Ayazi G, Pirayesh M, Yari K. Analysis of interleukin-1 β gene polymorphism and its association with
- 24 generalized aggressive periodontitis disease. *DNA Cell Biol* [Internet].2013;32(7):409–13.
- 25 18. Jaradat SM, Ababneh KT, Jaradat SA, Abbadi MS, Taha AH, Karasneh JA, *et al.* Association of
- 26 interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis: IL-10 polymorphisms
- 27 and periodontitis. *Oral Dis* [Internet]. 2012;18(3):271–9.
- 28 19. Reichert S, Machulla HKG, Klapproth J, *et al.* Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms
- 29 and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens. *J Periodontol*
- 30 [Internet]. 2008;79(8):1434–43.
- 31 20. Saraiva AM, Alves e Silva MRM. Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene
- 32 polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. *Hum Immunol* [Internet]. 2013;74(2):207–14.
- 33 21. Chaudhari HL, Warad S, Ashok N. Association of Interleukin-17 polymorphism (-197G/A) in chronic and
- 34 localized aggressive periodontitis. *Braz Oral Res* [Internet]. 2016;30(1).

Anexos

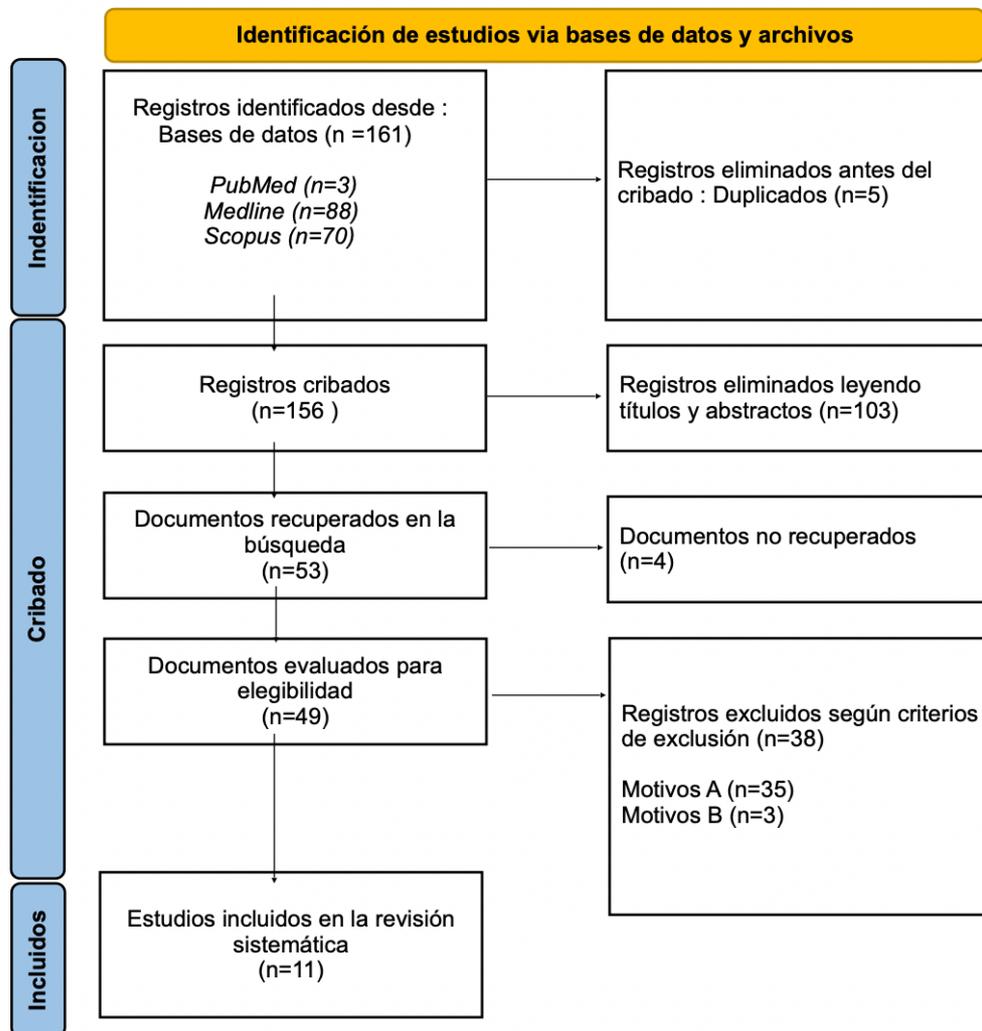


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección durante la revisión sistemática.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS									
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	INTERLEUCINAS	LOCUS	POBLACION	MUESTRA	EDAD MEDIA	CRITERIOS EXCLUSION	DIAGNOSTICO DE PAG	FORMA DE PAG
Kiani y cols.	Caso/Control	IL-1A	(-889)	Iraní	P: 80 C: 80	-	Tabla	American Academy of Periodontology current procedural terminology	-
Ayazi y cols.	Caso/Control	IL-1B	(+3954)	Iraní	P: 26 C: 25	P: 21 C: 23		Moreira y cols, 2007.	-
Qi Yan y cols.	Caso/Control	IL-1A	(+4845)	China	P: 122 C: 95	P: 28,9 C: 30,3		Armitage y cols,1999.	Generalizada
		IL-1B	(-511)						
		IL-1B	(+3954)						
Gonzales y cols.	Caso/Control	IL-1A IL-1B	(-889) (+3954)	Caucasian	P: 28 C:33	P: 28,9 C: 25		*	Generalizada
				Centroamerica	P: 16 C: 14	P: 27,7 C: 24,5			
Moreira y cols.	Caso/Control	IL-1A	(-889)	Brasileños	P: 55 C: 41	P: 15 hasta 46 C: 20 hasta 70		Armitage y cols,1999.	Local y Generalizada
	Caso/Control	IL-1A	(+4845)	Turcos	P: 31	P: 25,3	**	Localizada	

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS									
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	INTERLEUCINAS	LOCUS	POBLACION	MUESTRA	EDAD MEDIA	CRITERIOS EXCLUSION	DIAGNOSTICO DE PAG	FORMA DE PAG
Guzeldemir y cols.		IL-1B	(+3954)	(Caucasian)	C: 31	C: 20,7			
Jaradat y cols.	Caso/Control	IL-10	(-1087)	Jordanos	P: 85 C: 86	P: 29,5 C: 43,29		Armitage y cols,1999.	Localizada
		IL-10	(-597)						
Reichert y cols.	Caso/Control	IL-12	(1188 A/C)	Alemanes blancos	P: 72 C: 74	P: 40,9 C: 46,4		Armitage y cols,1999.	Generalizada
Chaudhari y cols.	Caso/Control	IL-17	(-197)	Indios	P: 35 C: 35	P: 21,2 C: -		Armitage y cols,1999.	Localizada
Saravia y cols.	Caso/Control	IL-17A	Rs....	Brasileños	P: 45 C: 72	P: 34 C: 31		Armitage y cols,1999.	Local y Generalizada
		IL-17F	Rs....						
Brett y cols.	Caso/Control	IL-1A	(-889)	Caucasian	P: 51 C: 100	-		Armitage y cols,1999.	-
		IL-1B	(-511)						
		IL-1B	(+3954)						
		IL-6	(-174)						
		IL-10	(-627)						

CARACTERISTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS									
AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	INTERLEUCINAS	LOCUS	POBLACION	MUESTRA	EDAD MEDIA	CRITERIOS EXCLUSION	DIAGNOSTICO DE PAG	FORMA DE PAG
		IL-10	(-1082)						

Tabla 1. Características de los estudios revisados.

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Qi Yan y cols.		A1.A1.	86.1	88.4	No (OR)	X Varones si
		A1.A2.	13.1	11.6		
		A2.A2.	0.8	0		
Gonzales y cols.	IL-1A (+4845)	A1.A1.	26.3	34	No (OR)	X
		A1.A2.	21.9	13.1		
		A2.A2.	0	4.4		
Guzeldemir y cols.		A1.A1.	29	64.5	Si (OR)	Se calcula por el alelo 2.
		A1.A2.	65	35.5		
		A2.A2.	6	0		
Moreira y cols.	IL-1A (-889)	CC	50,9	58,5	No (X2)	X
		CT	40	41,5		

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
		TT	9,1	0		
Brett y cols.		A1.A1.	62	44	No (X2)	X
		A1.A2.	22	37		
		A2.A2.	16	19		
Kiani y cols.		A1.A1.	15	17,5	No (X2)	X
		A1.A2.	53,75	43,75		
		A2.A2.	31,25	38,75		
Guzeldemir y cols.		A1.A1.	61.3	0	Si (X2)	Se calcula por el alelo 1.
		A1.A2.	35.5	22.6		
		A2.A2.	3.2	77.4		
Ayazi y cols.	IL-1B (+3954)	A1.A1.	38.5	56	Si (X2)	?
		A1.A2.	0	28		
		A2.A2.	61.5	16		
Brett y cols.		A1.A1.	57	52	Si (X2)	Si para el genotipo 2.2: OR: 3,6
		A1.A2.	18	32		
		A2.A2.	24	8		

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Gonzales y cols.		A1.A1.	26	28	No (OR)	X
		A1.A2.	15	16		
		A2.A2.	5	6		
Qi Yan y cols.	IL-1B (-511)	A1.A1.	93.4	97.9	No (OR)	X
		A1.A2.	5.7	21		
A2.A2.		0.8	0			
Qi Yan y cols.		A1.A1.	27	29	No (OR)	X Varones si
		A1.A2.	45.1	46.3		
		A1.A1.	27.9	24.2		
Brett y cols.	IL-6 (-174)	A1.A1.	45	51	No (X2)	X
		A1.A2.	41	39		
A1.A1.		12	10			
Brett y cols.		GG	61	55,5	No (X2)	X
		GC	26,5	19,2		
		CC	12,5	25,3		
Brett y cols.	IL-10 (-627)	CC	62	60	No (X2)	X

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
		CA	33	36	No (X2)	X
		AA	4	4		
	IL-10 (1082)	GG	18	31		
		GA	51	35		
		AA	31	34		
Jaradat y cols.	IL-10 (-1087)	GG	35.3	38.3	No (X2)	-
		GA	42.4	41.9		
		AA	22.4	19.8		
	IL-10 (-597)	CC	67.1	73.2	No (X2)	-
		CA	23.5	22.1		
		AA	9.4	4.7		
Reichert y cols.	IL-12 (-1088)	AA	69,4	65,4	No (X2)	-
		AC	23,6	26,9		
		CC	6,9	7.7		
Chaudhari y cols.	IL-17 (-197)	AA	51.43	25.71	Si (X2)	-
		AG	34.29	8.57		

AUTORES	INTERLEUCINAS	GENOTIPOS	CASO (%)	CONTROL (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
		GG	14,29	65,71		
Saravia y cols.	IL-17A (rs2275913)	AA	2,63	8,06	No (X2)	-
		AG	28,95	41,94		
		GG	68,42	50		
		TT	92,11	93,22		
	IL-17F (rs763780)	TC	7,89	6,78	No (X2)	-
		CC	0	0		

Tabla 2. Resultados de los grupos caso y control en función del genotipo.

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Moreira y cols.	IL-1A (-889)	C	78	79,3		-
		T	32	20,7		
Kiani y cols.		1	41,87	39,37	No (fisher)	-
		2	58,12	60,62		
Brett y cols.		-	-	-	No	X

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Guzeldemir y cols.		1	61,29	82,25	Si (OR)	Alelo 2: OR=2,9
		2	38,7	17,74		
Qi Yan y cols.	IL-1A (+4845)	1	92,6	94,2	No (OR)	OR: 4,97 Aumenta para hombres
		2	7,4	5,8		
Gonzales y cols.		1	90,9	100	No (X2)	-
		2	-	-		
Qi Yan y cols.	IL-1B (-511)	1	49,6	52,6	No (OR)	OR (alelo 2 y fumar) Si
		2	50,4	47,4		
Brett y cols.		-	-	-	No (X2)	-
Guzeldemir y cols		1	79,03	11,29	Si (OR)	Alelo 1: OR=29,6
		2	20,96	88,7		
Qi Yan Li y cols.	IL-1B (+3954)	1	96,3	98,9	No	-
		2	3,7	1,1		
Gonzales y cols.			-		-	-

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)	
Brett y cols.			-		No (X2)	X	
Ayazi y cols.		No trata de fenotipos					
Brett y cols.	IL-6 (-174)		-		No (X2)	X	
Jaradat y cols.	IL-10 (-597)	C	78,8	84,3	No (X2)	X	
		A	21,2	15,7			
	IL-10 (-1087)	G	56,5	59,5	No (X2)	X	
	A	43,5	43,5				
Brett y cols.	IL-10 (-627)		-		No (X2)	X	
	IL-10 (-1082)		-		No (X2)	X	
Reichert y cols.	IL-12 (-1088)	A	81,3	78,8	No (X2)	X	
		C	18,8	21,2			

AUTORES	INTERLEUCINAS (LOCUS)	ALELOS	CASOS (%)	CONTROLES (%)	CORRELACION CON PAG (PRUEBA)	FUERZA DE ASOCIACION CON PAG (PRUEBA)
Chaudhari y cols.	IL-17 (-197)	A	68,57	30	SI (X2)	Alelo A: OR=5,1
		G	31,43	70		
Saravia y cols.	IL-17A (rs2275913)	A	17.11	29.03	No (X2)	X
		G	82.89	70.97		
	IL-17F (rs763780)	T	96.05	96.61	No (X2)	X
		C	3.95	3.39		

Tabla 3. Resultados de los grupos caso y control en función del fenotipo.